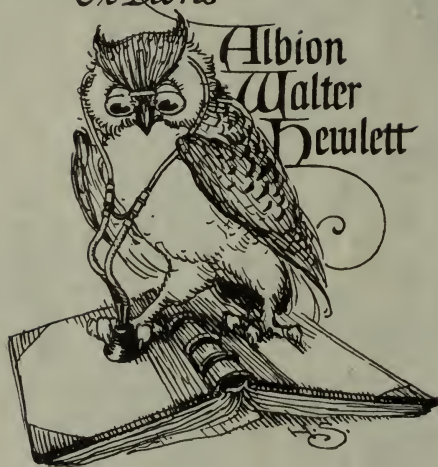
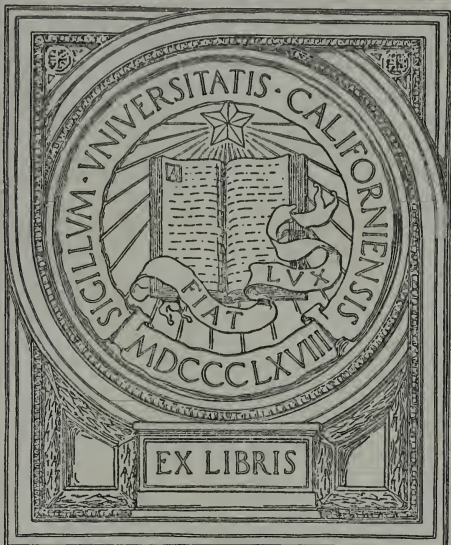


Ex Libris



Albion
Walter
Hewlett

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
MEDICAL CENTER LIBRARY
SAN FRANCISCO



EX LIBRIS

Gift of the
A. W. Hewlett Estate

Der Blutzucker.

DER BLUTZUCKER



VON

DR. MED. IVAR BANG,

O PROFESSOR DER MEDIZINISCHEN UND PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE AN DER UNIVERSITÄT LUND.

MIT 13 ABBILDUNGEN IM TEXT.



WIESBADEN.

VERLAG VON J. F. BERGMANN.

1913.

Nachdruck verboten.
Übersetzungsrecht in alle Sprachen vorbehalten.

RC
660
B21b
1913

Vorwort.

Trotz der überwältigend reichen Literatur über Diabetes ist eine zusammenfassende Darstellung über das vielleicht wichtigste Phänomen bei demselben — den Blutzucker — noch nicht erschienen. Ebenso wenig wie die Pathologen, haben die Physiologen, die ihrerseits dem Blutzucker ein nicht geringes Interesse widmen, diese Aufgabe aufgenommen. Desungeachtet verdient das Thema aus vielen Gründen eine solche Bearbeitung; schon allein die sehr reichhaltige, aber weit zerstreute Literatur über den Blutzucker macht eine derartige Darstellung wünschenswert und auch sonst kann es nur vorteilhaft sein, die physiologischen, chemischen und klinischen Ergebnisse der Forschung zusammenzustellen und kritisch zu beurteilen. Die Schwierigkeiten einer solchen Arbeit, die ich nun hiermit vorlege, erwiesen sich freilich als nicht gering und ich will auch gern glauben, dass besonders die klinischen Blutzuckeruntersuchungen vielleicht nicht so erschöpfend behandelt worden sind, wie die Kliniker es fordern könnten. Möglicherweise sind mir hier auch wertvolle Arbeiten unbekannt geblieben.

Das vorliegende Tatsachenmaterial ist soweit als möglich nachgeprüft und durch eigene Experimentalforschung erweitert worden, wobei eine Mikromethode zur Blutzuckerbestimmung mir nützlich gewesen ist.

Während meiner Arbeit habe ich von mehreren Kollegen wertvolle Unterstützung erhalten. In erster Linie bin ich Herrn Dr. Leire zu grossem Dank verpflichtet, der mit vieler Sorgfalt und Ausdauer für mich zahlreiche klinische Blutzuckerbestimmungen ausgeführt hat. Ebenso spreche ich meinem Freunde, dem Herrn Direktor der medizinischen Klinik zu Lund Herrn Prof. Petréen meinen herzlichsten Dank aus. Er hat die Erlaubnis zu diesen klinischen Untersuchungen gegeben und sie in jeder Weise gefördert.

Schliesslich danke ich meinem Freunde und Kollegen Prof. H. Wallengren auf das beste für seine wertvolle Unterstützung bei den Blutzuckerbestimmungen der verschiedenen Tierklassen.

Auch diesmal hatte ich die Annehmlichkeit, dass Herr Dr. Grünhut in Wiesbaden die sprachliche Korrektur meiner Arbeit übernommen und zu meiner grössten Zufriedenheit ausgeführt hat. Ich spreche auch hier Herrn Dr. Grünhut meinen herzlichsten Dank aus.

Lund, 9. November 1912.

Ivar Bang.

Inhalts-Verzeichnis.

	Seite
Einleitung	1
Kapitel I. Geschichte des Blutzuckers	3
Kapitel II. Die Bestimmung des Blutzuckers	11
A. Die Verarbeitung des Blutes auf Zucker	12
1. Methode von Abeles	13
2. Methode von Schenck	13
3. Methode von Michaelis und Rona	13
4. Methode von Bang und seinen Schülern	14
B. Die Bestimmung des Blutzuckers	14
1. Die Gärungsmethode	15
2. Bestimmung durch Polarisation	15
3. Die Reduktionsmethoden	16
a) Nach Fehling-Allihn oder Bertrand S. 18. — b) Nach Pavy, Kumagawa S. 19. — c) Die Quecksilbermethoden S. 19. — d) Die kolori- metrischen Methoden S. 20. — e) Eine Mikromethode zur Bestimmung des Blutzuckers S. 20.	
Kapitel III. Der physiologische Blutzuckergehalt bei den Tieren	29
A. Säugetiere	30
1. Mensch S. 30. — 2. Kaninchen S. 30. — 3. Hund S. 31. — 4. Rind S. 32. 5. Pferd S. 32. — 6. Schwein S. 32. — 7. Ziege S. 32. — 8. Schaf S. 32. — 9. Katze S. 32.	
B. Vögel	32
C. Amphibien	33
D. Reptilien	33
E. Fische	34
F. Insekten	34
G. Dekapoden	34
H. Zephalopoden	34
I. Mollusken	34
Kapitel IV. Die reduzierenden Stoffe des Blutes	36
Kapitel V. Die Verteilung der reduzierenden Stoffe im Blute	41
Kapitel VI. Die physiologischen Schwankungen des Blutzuckers	46
A. Der Blutzuckergehalt der verschiedenen Gefäßgebiete	46
B. Physiologische Schwankungen des Gesamtblutzuckers	48
1. Alter	48
2. Geschlecht	48
3. Arbeit und Ruhe	49
4. Klimatische Verhältnisse	49
5. Psychische Erregungen	51
6. Ernährung. Alimentäre Hyperglykämie	53
a) Glykose S. 55. — b) Galaktose S. 63. — c) Disaccharide S. 65. — d) Stärke S. 66.	

	Seite
7. Die täglichen Schwankungen des Blutzuckers	70
8. Gravidität, Geburt und Wochenbett	71
Kapitel VII. Die experimentelle Hyperglykämie	72
A. Das Verhalten des Blutzuckers nach parenteraler Zuckerzufuhr	73
1. Intravenöse Zuckerinjektion	73
2. Subkutane Injektion	83
B. Hyperglykämie bei experimenteller Adrenalinämie	84
1. Hyperglykämie nach Adrenalininjektion	85
a) Subkutane Injektion von Adrenalin	89
b) Intravenöse Injektion von Adrenalin	92
c) Intravenöse und subkutane Injektion von Adrenalin	93
2. Hyperglykämie nach dem Zuckerstich	97
3. Hyperglykämie nach Nervenreizung	101
4. Hyperglykämie nach Einspritzung von Salzlösungen ins Blut	103
5. Hyperglykämie bei Asphyxie	104
6. Koffein-(Diuretin-)Hyperglykämie	108
7. Sonstige Formen der Adrenalinhyperglykämie	109
C. Hyperglykämie ohne Mitwirkung einer vermehrten Adrenalinsekretion bzw. ohne Mitwirkung des Adrenalins überhaupt	110
1. Hyperglykämie nach Aderlass	110
2. Hyperglykämie bei Vergiftungen ohne Mitwirkung von Adrenalin	113
Uransalze S. 113. — Chromate S. 114. — Sublimat S. 114. — Kantharidin S. 114. — Phloridzin S. 114.	
3. Die Bedeutung der Thyreoidea und der Hypophysis cerebri für den Blutzucker	115
4. Hyperglykämie bei Pankreasdiabetes	116
Kapitel VIII. Die experimentelle Hypoglykämie	119
Kapitel IX. Hyperglykämie bei Krankheiten, abgesehen von Diabetes	122
1. Krankheiten und Zustände mit erhöhtem Sympathikustonus	122
a) Pathologische Zustände des Nervensystems	122
b) Asphyxie	124
Pneumonie S. 124. — Andere febrile Erkrankungen S. 126. — Afebrile mit Dyspnoe verbundene Krankheiten S. 127.	
c) Vergiftungen	128
d) Nephritis	128
Anhang. Karzinom	129
2. Morbus Basedowii und Akromegalie	130
3. Leberkrankheiten	130
4. Nierendiabetes	132
Kapitel X. Die Hyperglykämie bei Diabetes	134
Kapitel XI. Der Ursprung des Blutzuckers	144
Kapitel XII. Das Schicksal des Blutzuckers. Glykolyse	153
A. Die Umwandlungsprodukte des Blutzuckers	154
B. Die Bedingungen der Glykolyse	155

Einleitung.

Im Gegensatz zum Eiweiss sind die Kohlenhydrate keine unentbehrlichen Nahrungsmittel für den Organismus, und die These „ohne Eiweisszufuhr kein Leben“ lässt sich auf sie nicht ausdehnen. Auch sind sie wahrscheinlich keine primären Zellbestandteile; sie verschwinden bei Hunger und Anstrengungen vollständig aus den Zellen.

Dennoch ist mit Recht der Satz aufgestellt worden, dass die Zellen von der Geburt bis zum Tode vom Zucker abhängig sind, ja sogar, dass das Verschwinden des Zuckers den Tod veranlasst. (Bock und Hoffmann, Cl. Bernard.)

Sind nämlich die Kohlenhydrate, die in unserem Falle mit Traubenzucker identisch sind, auch keine primären Zellbestandteile, so sind sie doch andererseits primäre Bestandteile der Interzellularflüssigkeit; sie sind darin sogar in konstanter Menge anzutreffen, die unabhängig von Hunger und Nahrungszufuhr ist und erst mit dem nahenden Tode absinkt. Die Zellen werden also von einer Zuckerlösung umspült, die ihre Nahrungsflüssigkeit darstellt, und die Kohlenhydrate sind demnach ebenso unentbehrliche Nahrungsstoffe wie das Eiweiss. Kommen sie nicht als solche in der Nahrung vor, so müssen sie aus den übrigen Nahrungsstoffen gebildet werden. Der Unterschied zwischen Eiweiss und Kohlenhydraten besteht also nicht darin, dass das erstere an sich eine grössere Bedeutung besitzt, sondern darin, dass Eiweiss auch ein Zuckerbilder ist, während Zucker kein Eiweissbilder ist.

Die Kohlenhydrate der Nahrung bilden hienach kein Mass für die dem Organismus tatsächlich zur Verfügung stehenden Kohlenhydrate. Will man diese kennen lernen, so muss man die Nahrungslösung, welche die Zellen umspült, untersuchen, d. h. den Blutzuckergehalt bestimmen. Der Blutzucker bildet den Mittelpunkt der Lehre vom Kohlenhydratstoffwechsel.

Die Forschungen über den Ursprung des Blutzuckers haben uns mit der äusserst wichtigen Entdeckung der tierischen Stärkebildung beschenkt, sie haben die hohe Bedeutung der Leber im Haushalt des Organismus klargelegt — bis dahin kannte man nur die Gallensekretion —, sie haben die

Zuckerbildung in der Leber als erste innersekretorische Tätigkeit eines Organs uns erkennen lassen, und haben schliesslich die Zuckerbildung aus Eiweiss — eine damals ganz umwälzende Auffassung — erwiesen. Und alles das verdanken wir in erster Linie den Blutzuckeruntersuchungen.

Keine geringeren Ergebnisse haben die Forschungen über die Regulierung des Blutzuckers aufzuweisen. Sie haben dargetan, dass die Bildung des Blutzuckers auf den Verbrauch genau eingestellt ist, und dass diese automatische Regulierung in erster Linie eine Funktion des Nervensystems, vor allem des sympathischen Nervensystems, darstellt. Der Blutzucker kann also als wichtiges, ja unersetzliches diagnostisches Merkmal für das sympathische Nervensystem dienen. Ferner haben diese Forschungen unsere Kenntnisse über innere Sekretionen ganz bedeutend erweitert, indem sie unter anderem zeigten, wie die verschiedenen inneren Sekretionen gegenseitig aufeinander eingestellt sind. So gewährten sie einen viel versprechenden Einblick in die Beziehungen zwischen nervösen Wirkungen und chemischen Sekretionsprodukten, die quantitativ gewiss unbedeutend aber in qualitativer Beziehung unersetzlich sind, und wir gelangen schliesslich zu Vorstellungen über das Spiel der Kräfte, welche die Harmonie der Lebenserscheinungen bilden.

Hervorragende Bedeutung gewannen ferner die Forschungen über das Schicksal des Blutzuckers. Die Untersuchungen über die Glykolyse lieferten nicht nur an sich wichtige Ergebnisse; diese gewannen vielmehr ausserdem grössere oder geringere Bedeutung für die Lehre von der Verbrennung der Kohlenhydrate in den Geweben. In diesem Zusammenhange sei auch an die ausserordentliche Bedeutung des Zuckers, der mit Blutzucker identifiziert werden kann, als Nahrungsmittel erinnert. Untersuchungen von Landergren, Forssner u. a. zeigten, dass der normale Organismus beim Ersatz der Nahrungskohlenhydrate durch Fett infolge unvollständiger Oxydation des schwer verbrennbaren Fettes einer Säurevergiftung unterliegt.

Genügte schon das Angeführte, die Bedeutung des Blutzuckers zu erweisen, so steht doch das wichtigste Moment noch aus: die Bedeutung des Blutzuckers für die Lehre vom Diabetes. Zunächst für die Diagnose! Die Beurteilung des Diabetes nach dem Harnzucker ist mit dem grundsätzlichen Fehler behaftet, dass ein Verschwinden des Harnzuckers nicht mit dem Aufhören der Hyperglykämie identisch ist. Ferner für die Therapie! Es ist klar, dass man sich nicht an der Aglykosurie genügen lassen kann, wenn noch Hyperglykämie besteht. Zuletzt hat schliesslich das Studium des Blutzuckers eine noch unübersehbare Bedeutung für die Erkenntnis der Pathogenese des Diabetes. Erst dann, wenn man alle näheren Einzelheiten im Verhalten des Blutzuckers unter verschiedenen gegebenen Umständen klargestellt haben wird — Einzelheiten die selbstverständlich der Harnuntersuchung entgehen —, erst dann lassen sich die Formen des Diabetes klassifizieren und mit

den rein experimentell an Tieren gewonnenen Ergebnissen der Blutzuckeruntersuchung vergleichen. Hier sei nebenbei auch noch erwähnt, dass die vergleichenden Blut- und Harnzuckerbestimmungen wichtige Auskünfte über die Niere geben können.

Nach allem diesem wird die Aufgabe der folgenden Darstellung darin bestehen müssen, zunächst die zahlreichen Einzelangaben über das physiologische Verhalten des Blutzuckers, in der Norm sowie nach gegebenen experimentellen Eingriffen, zu sammeln und kritisch zu beurteilen. Dann müssen die Ergebnisse der Blutuntersuchungen beim Diabetes kritisch zusammengestellt und mit dem experimentell gefundenen Material verglichen werden. Das ist der Weg zur Erkenntnis des immer noch dunklen Begriffes „Diabetes“: „C'est la physiologie qui doit éclairer la pathologie“ (Cl. Bernard). Bekanntlich sind wir noch weit von diesem Ziele entfernt; aber die klare Formulierung der Fragen, die wechselseitige Beleuchtung derselben, gewährt die Möglichkeit des Fortschrittes auf dem richtigen Wege. Und ist der angeführte Satz Cl. Bernards richtig, dass die Physiologie die Pathologie erhellen solle, so darf man nicht vergessen, dass umgekehrt die Pathologie der Physiologie die Aufgaben gestellt hat, die nunmehr ihrer Aufhellung harren.

Kapitel I.

Geschichte des Blutzuckers.

Der Blutzucker ist zuerst im pathologischen Blute nachgewiesen worden. Nachdem 1647 Th. Willis durch Wahrnehmung des süßen Geschmacks den Zucker im Diabetikerharn entdeckt hatte, stellte ihn etwa 100 Jahre später (1775) Dobson¹⁾ in Gemeinschaft mit einem Apotheker Pool aus dem Harn dar, und 1815 wurde dann der Harnzucker von Chevreul mit Glykose identifiziert. Dobson fand weiter, dass auch das Blutserum des Diabetikers süßen Geschmack besass und folgerte hieraus, dass der vom Diabetiker ausgeschiedene Zucker nicht erst in den Nieren gebildet wird. 1776 publizierte Cullen ähnliche Beobachtungen.

Mit dieser Feststellung beginnt die Geschichte des Blutzuckers. Sie kann über viele Misserfolge, fehlerhafte Beobachtungen und Schlussfolgerungen, Widersprüche und scharfe Kontroversen berichten, aber auch über grosse Erfolge, gewonnen durch energische, zielbewusste Arbeit und scharfsinnige Überlegungen. Gerade die Polemik hat sehr oft neue, richtige Wege gezeigt. Das Studium dieser Geschichte ist insofern besonders lehrreich, als es immer

¹⁾ Über die ältere Literatur über Blutzucker siehe Ch. Bernard, C. r. de l'acad. des sciences 1876. S. 777. und Lépine. Le Diabète sucré. Paris 1909.

wieder erweist, wie vorgefasste Meinungen, d. h. die Theorie, die Experimentalforschung beeinträchtigen. Erst dann, wenn man vorurteilslos an die Untersuchung heranging, wurden die grossen Erfolge erzielt — und die alten Theorien mussten fallen. Die Forscher aber, die von ihrem theoretischen Standpunkt aus voreingenommen ihre Untersuchungen anstellten, haben freilich auch das vorausgesetzte Ergebnis gefunden, aber keineswegs zum Vorteil der Wissenschaft. Natürlich ist hier von einer bewussten Fälschung keine Rede. All das ist nicht etwa den geringeren Geistern unterlaufen — nein gerade die grossen, genialen Forscher haben sich dessen schuldig gemacht, selbst solche, die auf anderen Gebieten durch ihre völlig neuen grundlegenden Forschungen Epoche gemacht haben. Ich werde später nähere Belege hierfür erbringen, hier nur ein Beispiel an Stelle vieler. Cl. Bernard verneinte gegenüber Figuier die Existenz des Blutzuckers im normalen Blute, und eine Kommission der französischen Akademie, unter Dumas als Vorsitzendem, fällte ihr Urteil zugunsten Cl. Bernards.

Bis zum Jahre 1827 wurde der Zucker als ein körperfremder Stoff angesehen, der ausschliesslich von den Pflanzen gebildet würde. Dem normalen Tierorganismus sollte die Fähigkeit zur Zuckerbildung fehlen, und, um das Auftreten des Zuckers beim Diabetiker zu erklären, wurde angenommen, dass er als pathologisches Produkt des kranken Organismus entstehe. Mit der berühmten Untersuchung von Tiedemann und Gmelin¹⁾ beginnt eine neue Epoche: Die stärkehaltigen Nahrungsmittel liefern im Darmkanal bei der Verdauung Zucker, der durch den Chylus (sic!) resorbiert werden und mit ihm in das Blut übergehen soll. Der tierische Zucker ist hiernach kein pathologisches, sondern ein normales Stoffwechselprodukt, das also auch in der Norm im Blute vorkommen kann. Zum Nachweis des Zuckers benützten Tiedemann und Gmelin die Gärungsprobe des Alkoholextraktes aus Blut.

Der tierische Zucker stammt also nach Tiedemann und Gmelin von den Kohlenhydraten des Pflanzenreiches her.

Aus dieser Lehre musste sich für den Diabetes folgerichtig ergeben, dass der Harnzucker gleichfalls von dem Nahrungszucker abstammte. Aber es vergingen doch noch 18 Jahre, ehe eine solche Theorie formuliert wurde, und zwar wohl deshalb, weil die Existenz des Blutzuckers beim Diabetes von namhaften Forschern wie Nicolas und Geudeville, Vauquelin und Ségalas, Henry und Soubeiran bestritten wurde, obwohl andererseits andere Forscher, wie Rollo, Ambrosiani und Mac Gregor, den Blutzucker bei Diabetes nachweisen konnten. Eine Zwischenstellung nahmen Wollaston und Bouchardat ein, die teils positive und teils negative Befunde zu verzeichnen hatten. Auch in allen diesen Fällen war die zum Nachweis benutzte Methode die Gärungsprobe des Alkoholextraktes.

¹⁾ Tiedemann und Gmelin, Die Verdauung nach Versuchen. Heidelberg. 1831.

Die Ursache dieser widersprechenden Ergebnisse ist leicht zu finden. Bei allen negativen Befunden hatte das Blut einige Zeit — bis zu 24 Stunden — gestanden, und in dieser Zeit war Glykolyse eingetreten. Die Forscher aber, die den Zucker nachzuweisen vermochten, hatten das Blut unmittelbar nach dem Aderlass auf Zucker verarbeitet und hierbei das glykolytische Enzym zerstört¹⁾. Obwohl diese Fehlerquelle erst später erkannt wurde, drang doch schliesslich die richtigere Erkenntnis durch.

MacGregor fand in Übereinstimmung mit Tiedemann und Gmelin bei normalen Tieren nach Verdauung stärkehaltiger Nahrung Spuren von Zucker im Blute auf. 1847 bestätigte Magendie diese Beobachtung und wies in Lebervenenblut beträchtliche Mengen Zucker nach. Frerichs fand 1846 Zucker im Blut der Vena jugularis. Die beiden letztgenannten Forscher bedienten sich der Reduktionsmethode nach Trommer, sowie der Moore-Hellerschen Probe. 1845 wurde zum erstenmal der Blutzuckergehalt im Hühnerblute von Thompson quantitativ mittelst der Gärungsmethode bestimmt und hierbei 0,03 % bis 0,06 % Zucker gefunden. C. Schmidt bestimmte 1850 — gleichfalls durch Vergärung — den Zuckergehalt des Rinderblutes zu 0,00069 % bis 0,00074 %, denjenigen des Hundeblutes zu 0,0015 %. Etwa gleichzeitig fallen die ersten Bestimmungen des Blutzuckergehalts beim Diabetes; Lehmann fand durch Vergärung 0,047 %.

Zu dieser Zeit war man also so weit gekommen, dass man wusste: 1. Das Blut enthält einige Zeit nach Verdauung von stärkehaltiger Nahrung Spuren von Zucker, welcher durch Gärung und Kupfer-Reduktion identifiziert werden konnte. 2. Beim Diabetes enthält das Blut bedeutend mehr Zucker als in der Norm. 3. Der Blutzucker wurde als resorbierter Nahrungszucker angesehen. Dagegen nahm man ohne weiteres an, dass das Blut ausserhalb der Zeit nach der Nahrungsaufnahme, sowie nach Fütterung mit stärkefreier Nahrung zuckerfrei sei. Diese Theorie gab demnach auch keine Veranlassung zu prüfen, wie weit etwa Blutzucker unter anderen Bedingungen als den erwähnten alimentären vorkam. Sollte doch der Körper die Fähigkeit der Zuckerbildung gänzlich entbehren!

Bei dieser Sachlage wirkte der Befund Cl. Bernards (1848) geradezu umwälzend, dass das Blutserum des rechten Herzen eines ausschliesslich mit Fleisch gefütterten Hundes Zucker enthielt. Ferner enthielt das Blut der Vena hepatica reichlich Zucker, während das übrige Blut zuckerfrei war. Die Leber war demnach als die alleinige Stätte der tierischen Zuckerbildung zu bezeichnen, und ganz besonders überzeugend sprach hierfür die Tatsache, dass das Portablut keinen, das Lebervenenblut aber reichlich Zucker enthielt. (Cl. Bernard 1853.)

Diese Lehre Cl. Bernards fand allgemeine Annahme bis auf eine Ausnahme. Nur allein Figuier (1855—1857) verteidigte die Auffassung,

¹⁾ Vergl. Cl. Bernard, l. c.

dass das normale zirkulierende Blut Zucker enthalte und das Lebervenenblut nicht mehr als das übrige Blut. Figuier bestreitet sogar die Zuckerbildung in der Leber. Cl. Bernard und zahlreiche Anhänger seiner Lehre widersprechen dem energisch. Man fragt sich, wie es kommen konnte, dass ein so genialer Forscher und ausgezeichneter Experimentator wie Cl. Bernard den Blutzucker übersehen konnte. Die Antwort darauf ist nicht schwer zu finden. Seit Lavoisier glaubte man, dass die Verbrennung in der Lunge, und nur in dieser, vor sich ging. Mehrere Forscher, wie Koelliker und H. Müller, Pavy u. a. heben deshalb auch besonders hervor, dass das Blut jenseits der Lunge keinen Zucker enthält. Der von der Leber abgesonderte Zucker wird in der Lunge verbrannt; der Theorie nach sollte man also keinen Zucker jenseits der Lunge erwarten.

Der Versuch liess im Lebervenenblut starke Zuckerreaktion finden. Lehmann ermittelte z. B. mittelst Vergärung bis 1,2% und andere Forscher fanden noch mehr. Der unvergleichlich niedrigere Zuckergehalt des übrigen Blutes musste dem gegenüber derart gering erscheinen, dass man glaubte, diese „Spuren“ vernachlässigen zu dürfen. Dies wäre auch berechtigt, wenn der gefundene Zuckergehalt des Lebervenenblutes der Norm entsprochen hätte. Dies war aber leider nicht der Fall, das Lebervenenblut war vielmehr stark hyperglykämisch geworden, weil die Operation des Versuchstieres eine starke Zuckerbildung von seiten der Leber bewirkt hatte.

Schliesslich wurde gegen Figuier hervorgehoben, dass seine Methodik — die Reduktionsprobe — wertlos sei, besonders weil die Gärungsproben ihm misslungen waren.

Im Jahre 1856 erschien dann eine Arbeit von Chauveau, die, nicht nur für die Lehre vom Blutzucker, sondern weit darüber hinaus grundlegende Bedeutung gewonnen hat. Durch quantitative Bestimmung des Blutzuckers bei Pferd und Hund konnte Chauveau folgende Tatsachen festlegen:

1. Das arterielle und venöse Blut enthält immer Zucker, und zwar arterielles Blut stets etwas mehr als das venöse.

2. Das Blut der beiden Herzhälften enthält die gleiche Zuckermenge, der Zucker wird folglich nicht in der Lunge, sondern in den Geweben verbrannt.

3. Die Lymphe enthält gleichfalls Zucker; dieser stammt nicht aus den zuckerfreien Geweben, sondern aus dem Blute her.

4. Der Blutzuckergehalt ist konstant und unabhängig von der Nahrung; selbst nach längerem Hunger ist er unverändert.

Chauveaus Werte waren: für Pferdeblut 0,08% (arterielles Blut) und 0,07% (venöses Blut); für Hundeblut 0,05% und 0,03%; er fand also weit grössere Mengen als C. Schmidt und z. T. Thompson. Seine Werte für Pferdeblut sind ungefähr richtig, für Hundeblut sind sie noch immer viel zu klein. Die Bestimmungen wurden durch Reduktion von Barreswill-

scher Lösung ausgeführt, die sich von der heute üblichen Fehlingschen nur dadurch unterscheidet, dass sie Kalilauge statt Natronlauge enthält.

Auch Chauveaus Befunde fanden zunächst keine gute Aufnahme. Beispielsweise findet man in Gmelin-Krauts Handbuch der Chemie (Bd. 8, S. 196) vom Jahre 1858 wörtlich folgendes: „Chauveaus Angaben sind ohne allen Wert; es ist überdies nicht zu begreifen, wie der Autor dabei doch zu so übereinstimmenden Resultaten hat kommen können.“ Und das alles nur deshalb, weil die Reduktionsmethode benutzt worden war, „deren Unbrauchbarkeit besonders namentlich von Deutschen hervorgehoben wurde.“ Bekanntlich verändert alkalische Kupfer-Tartratlösung sich beim Stehen derart, dass beim Kochen Selbstreduktion eintritt. Das war schon damals bekannt, und Cl. Bernard, der die Methode gleichfalls benutzte, bemerkt auch ausdrücklich, dass seine Lösung frisch dargestellt wurde. Aus Chauveaus Mitteilung¹⁾ geht nicht hervor, wie er in dieser Beziehung verfuhr.

Zur selben Zeit aber wurde eine Tatsache aufgefunden, die für die Lehre vom Blutzucker von grundlegender Bedeutung wurde, und das Interesse alsbald völlig absorbierte; ich meine die Entdeckung des Glykogens durch Cl. Bernard.

Bernards Gegner Figuier hatte die Zuckerbildung in der Leber grundsätzlich bestritten. 1855 machte dann Cl. Bernard das berühmte Experiment der „foie lavée“ und fand hierbei, dass die von Blut befreite Leber fortwährend Zucker bildete. Er folgerte hieraus, dass die ausgeschnittene, ausgewachsene Leber ihre vitale Zuckerbildung fortsetzt. Da nun weiter die Leber unmittelbar nach dem Auswaschen keinen Zucker enthielt, so musste eine Muttersubstanz des Zuckers in ihr enthalten sein. Lehmann glaubte, diese in dem Fibrin suchen zu dürfen, Frerichs nahm an, dass die Eiweisskörper überhaupt die Muttersubstanz bildeten, C. Schmidt die Fettarten. 1857 zeigte dann Cl. Bernard, dass diese Muttersubstanz die tierische Stärke, das Glykogen, ist.

Es ist ausserordentlich lehrreich, zu verfolgen, wie Cl. Bernard zu diesen Entdeckungen kam²⁾. Er hatte 1848 gefunden, dass das Lebervenenblut viel, das Portablut aber sehr wenig oder gar keinen Zucker enthielt. Der Zucker musste also aus der Leber herkommen und es wurden deshalb Zuckerbestimmungen in der Leber ausgeführt. Dabei ergab sich nun, dass Doppelbestimmungen sehr verschiedene Resultate zeitigten. Cl. Bernard nahm deshalb anfangs an, dass der Zuckergehalt der verschiedenen Leberlappen verschieden sei. Das war aber nicht der Fall, und dennoch ermangelten zahlreiche weitere Kontrollbestimmungen fortgesetzt der Übereinstimmung. Schliesslich bemerkte Cl. Bernard, dass die letzten Analysen immer die höchsten Werte ergeben hatten, und weitere systematische

¹⁾ Chauveau, C. r. de l'acad. des scienc. 42. 1008. 1856.

²⁾ Cl. Bernard, C. r. de l'acad. des scienc. 1876. S. 118.

Untersuchungen zeigten, dass die Leber ihre zuckerbildende Funktion post mortem ausübte. Wenn die Leber demnach nach dem Aufhören der Zirkulation fortdauernd Zucker bildet, so war wahrscheinlich die Muttersubstanz des Zuckers nicht im Blute zu suchen. Diese Überlegung veranlasste die Untersuchung der „foie lavée“, deren Ergebnis dann war: 1. Der Zucker wird ohne Mitwirkung des Blutes gebildet. 2. Der Zucker stammt von einer Muttersubstanz ab, die nicht ausgewaschen werden kann. 3. Die Zuckerbildung beruht auf Fermentwirkung, denn Kälte verlangsamt sie, Wärme fördert und Kochen vernichtet sie. Cl. Bernard konzentrierte dann seine Untersuchungen auf die Erforschung der Natur dieser Lebersubstanz. Zuerst wurde nach Glykosiden gefahndet und schliesslich 1855—1857 das Glykogen entdeckt¹⁾. Der wahre Mechanismus der Zuckerbildung war gefunden: er war derselbe wie bei den Pflanzen. Beide bilden Stärke und aus der Stärke den Zucker.

Die Leber sezerniert nach Cl. Bernard Zucker wie Galle. Der Zucker geht durch die vena hepatica, vena cava usw. zur Lunge, wo er verbrannt wird. Deshalb dürfte ein Zusammenhang zwischen der Zuckersekretion der Leber und der Zuckerverbrennung in der Lunge bestehen, und zwar müsste derselbe ein nervöser sein. Infolgedessen untersuchte Bernard¹⁾ zunächst die Bedeutung des N. vagus, welcher sowohl die Lunge wie die Leber innerviert. Das Versuchsergebnis war anscheinend auch eine glänzende Bestätigung dieser Hypothese. Nach Durchschneidung des Halsvagus hörte die Zuckerbildung in der Leber auf: die vena hepatica enthielt nur Spuren von Zucker und ebenso die Leber. Wurde aber der Vagus unterhalb des Diaphragmas durchgeschnitten, so blieb die Zuckerbildung unverändert. Andererseits bewirkte eine elektrische Erregung des Halsvagus eine vermehrte Zuckerbildung in der Leber. Der Nervus vagus war also der Sekretionsnerv für die Zuckersekretion der Leber. Wenn aber die Zuckerbildung in der Leber nach Durchschneidung des subphrenischen Vagus fort dauerte, so war es klar, dass der N. vagus jedenfalls nicht die zentrifugale Leitungsbahn darstellen konnte. Vielmehr dürfte die Erregung von der Lunge zentripetal durch den N. vagus zum Gehirn gehen. Die Entdeckung, dass die elektrische Erregung des zentralen Vagusstumpfes, nach Durchschneidung desselben, Zuckerausscheidung bewirkte, war für Cl. Bernard die Bestätigung seiner Theorie. In Verfolgung dieser Tatsachen untersuchte Bernard, wie weit eine Läsion des Vagusernes im IV. Ventrikel denselben Effekt hatte, wie die Durchschneidung des Halsvagus: eine Stunde nach dem Zuckerstich schied das Kaninchen Zucker aus.

Cl. Bernards Ausgangspunkt war falsch. Der Zucker wird nicht in der Lunge verbrannt, auch reguliert die Lunge nicht die Zuckerproduktion

¹⁾ Cl. Bernard, *Leçons de physiol. expérim.* 1855. — Derselbe, *C. r. de l'acad. des scienc.* 44. 578. 1857.

der Leber. Ferner ist es sehr zweifelhaft, ob der N. vagus etwas mit der normalen Zuckerproduktion der Leber zu tun hat. Eine Reizung vieler anderen Nerven übt denselben Effekt. Auch ist der Vagus Kern nicht das „Zuckerzentrum“; ein solches existiert wahrscheinlich überhaupt nicht. Wie Eckhard¹⁾ erwiesen hat, werden bei der Piqûre die sympathischen Nervenfasern erregt. Dies alles mag sein; Tatsache aber bleibt, dass die Entdeckung der Piqûre den Ausgangspunkt der zielbewussten, wissenschaftlichen Forschung über Ursache und Wesen des Diabetes bildet! Deshalb hat sie auch ihren Platz in der Geschichte des Blutzuckers.

Nach Bernard bewirkt die Piqûre — die er als einen experimentellen Diabetes betrachtet — eine vermehrte Zuckerbildung in der Leber. Dieser Zucker kann dann nicht in der Lunge verbrannt werden, geht also in den grossen Kreislauf über und wird durch die Niere ausgeschieden, wenn der Gehalt im Blute über 0,3% gestiegen ist. Blutzuckerbestimmungen hat aber Bernard damals nicht ausgeführt. Weder in seinen *Leçons de physiologie expérimentale* von 1855, noch in den *Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux* von 1858, wo die Piqûre ausführlich besprochen wird, ist auch nur eine einzige Blutzuckerbestimmung veröffentlicht; erst in den *Leçons sur le diabète* von 1877 hat er eine Analyse mitgeteilt. Nach dieser hatte das Kaninchen vor dem Zuckerstich 0,13%, nach demselben 0,23% Zucker. Demnach ergab das einzige auf Blutzucker untersuchte Kaninchen nicht den „klassischen“ Wert 0,3%, der erst zur Glykosurie führen soll und den man allgemein auf Cl. Bernard zurückführt. Tatsächlich kann man ihn allerdings bei Bernard (*Leçons de physiol. expérim.* S. 302) finden — aber als Zitat nach Lehmann: „il faut, d'après Lehmann, au moins que le sang en (du glucose) contienne 0,3 pour cent.“ usw. Die Angaben Lehmanns stammen aber aus dem Jahre 1853, also aus einer Zeit, in der man den Blutzucker überhaupt nicht bestimmen konnte; z. B. fand Lehmann im Diabetikerblut nie mehr als 0,047% Zucker (durch Vergärung). Im übrigen wird von Lehmann der Wert nicht zu 0,3%, sondern zu **0,5%** angegeben, und er bestimmte ihn durch intravenöse Injektion von Zucker, was selbstverständlich nicht auf die Verhältnisse bei Hyperglykämie verallgemeinert werden kann.

Ungefähr gleichzeitig mit der Piqûre fand Cl. Bernard²⁾ die „glycosurie toxique“ nach Vergiftung mit Curare auf, die das Urbild der vielen asphyktischen Glykosurien bildet. Der Gedankengang, der zu dieser Entdeckung führte, war recht sonderbar: Unterdrückt man die Motilität und Sensibilität, so zeigen nach Bernard die Eingeweide wie Leber, Darm etc. eine gegen die Norm vermehrte Tätigkeit. „Les actions de la vie animale semblent se concentrer sur les actes purement organiques.“ In dieser Weise soll Curare

¹⁾ Eckhard, Beitr. z. Anatom. u. Physiologie. Giessen 1869.

²⁾ Cl. Bernard, *Leçons de physiol. expérim.* 1855.

wirken! Tatsächlich ist seine glykosurische Wirkung eine ganz andere. Erst in den *Leçons sur le diabète* teilt Bernard zwei Analysen über den Blutzuckergehalt nach Curarevergiftung mit; es wurde 0,24% und 0,26% gefunden.

Schliesslich verdanken wir Cl. Bernard die Entdeckung der Hyperglykämie nach Aderlass.

Während diese grossartigen Entdeckungen Cl. Bernards das Interesse jener Zeit absorbierten, fand die von Chauveau wieder aufgerollte Frage nach dem normalen Blutzucker nur geringe Berücksichtigung. Nur Schiff¹⁾), Mac Donnel³⁾ und Pavy⁴⁾ veröffentlichten einschlägige Untersuchungen und bestritten energisch das Vorkommen von Zucker im normalen Blut.

Dann kam mit einem Male der Umschlag. Vom Jahre 1869 an erschienen in rascher Folge zahlreiche Abhandlungen, die für alle Zukunft das Vorkommen und die Menge des Zuckers im normalen Blute festlegen. Tieffenbach⁵⁾, Bock und Hoffmann⁶⁾, Abeles⁷⁾, v. Mehring⁸⁾ u. a. fanden Werte, die mit Chauveaus und zum Teil noch mit der heutigen Auffassung übereinstimmten. Entscheidend war für die Frage, dass die bedeutendsten Gegner, Cl. Bernard⁹⁾ selbst und Pavy¹⁰⁾, nunmehr Analysen mitteilten, die mit Chauveaus im Einklang standen.

Sämtliche Forscher hatten zur Zuckerbestimmung im Blut die Reduktionsmethode benützt, insbesondere Fehlingsche Lösung verwendet, nur v. Mehring wählte die Titrierung nach Sachse. Die Fehlerquellen dieser Methode waren noch nicht erforscht. Boehm und Hoffmann benutzten z. B. nur 2—3 ccm Fehlingsche Lösung; die Werte sind nur approximativ.

Wichtiger ist, dass überhaupt nicht festgestellt war, wie weit Traubenzucker oder ob nur Traubenzucker vorlag. Cantani¹¹⁾ bestritt z. B., dass der Blutzucker (beim Diabetes) rechtsdrehend ist. Doch legten Abeles (l. c.), Ewald¹²⁾ (für den normalen Blutzucker) und Külz¹³⁾ (für den Diabeteszucker) die Rechtsdrehung fest. Schliesslich bestimmte Seegen¹⁴⁾ (1884) den Blutzucker in derselben Blutprobe nach den drei Methoden: Gärung (0,79%), Polarisation (0,75%) und Reduktion nach Fehling (0,81%), doch ist der letzte Wert nur approximativ. Bemerkenswert ist die Angabe Seegens,

¹⁾ Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. 1859.

²⁾ Derselbe, Journ. de l'anat. et de physiol. 1866.

³⁾ Mac Donnel, Observation on the function of the liver. Dublin. 1864.

⁴⁾ Pavy, Researches etc. of Diabetes. 2 Ed. 1869.

⁵⁾ Tieffenbach, Über die Existenz der glykogenen Funktion etc. Königsberg. 1869.

⁶⁾ Bock und Hoffmann, Experimentalstudien über Diabetes. 1874.

⁷⁾ Abeles, Med. Jahrbücher. 1875.

⁸⁾ v. Mehring, Du Bois' Arch. 1877. p. 379.

⁹⁾ Cl. Bernard, C. r. de l'acad. des scienc. S. 1405. 1876 und *Leçons sur le diabète*. 1877.

¹⁰⁾ Pavy, Croonian lectures. 1878.

¹¹⁾ Cantani, Le Diabète sucré. Paris 1876.

¹²⁾ Ewald, Berl. klin. Wochenschr. 1875. Nr. 51 und 52.

¹³⁾ Külz, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. 6. 143. 1876.

¹⁴⁾ Seegen, Pflügers Arch. 34. 388. 1884.

dass die vergorene Flüssigkeit noch schwach reduzierte. Pickard¹⁾ identifizierte schliesslich den Traubenzucker durch Darstellung des Osazons (1892). Nachdem die Existenz des normalen Blutzuckers festgestellt war, erwuchsen alsbald weitere neue Fragen. Man hatte zu entscheiden, wie der Zucker zwischen Blutkörperchen und Plasma verteilt war, ferner wie weit andere reduzierenden Substanzen neben Traubenzucker vorkamen. Weiter blieb die schwierige Frage nach der von Cl. Bernard²⁾ entdeckten Glykolyse noch offen; ebenso wie die — übrigens ältere — Lehre von der alimentären Glykosurie und die Frage nach den physiologischen Veränderungen des Blutzuckers überhaupt. Alle diese Fragen sind noch unentschieden und gehören also noch nicht der Geschichte an.

Während so die Existenz des normalen Blutzuckers erst nach langen Streitigkeiten anerkannt wurde, herrschte seit Dobson kein Zweifel über das Vorkommen von Zucker im Blut bei Diabetes. Hier wurden auch frühzeitig quantitative Bestimmungen ausgeführt, aber erst nach der Einführung der Reduktionsmethoden wurden brauchbare und richtige Werte gefunden. Die ersten, zuverlässigeren Bestimmungen sind von Bouchardat³⁾; er fand nach einer kopiösen Mahlzeit 0,25% Zucker. Cantani⁴⁾ fand Werte von 0,4% bis 0,8%; ähnliche Werte liefert Frerichs⁵⁾ u. a. Erst nachdem v. Mehring⁶⁾ 1888 den Phloridzindiabetes entdeckt hatte, wurde die Bedeutung der Niere für die diabetische Zuckerausscheidung besser gewürdigt. Pankreasdiabetes und Adrenalindiabetes besitzen selbstverständlich auch für die Lehre vom Blutzucker eine grosse Bedeutung — wohl am meisten im Lichte der Lehre von der inneren Sekretion. Diese Fragen sind erst in allerletzter Zeit in Angriff genommen worden, sie gehören also eher der Zukunft als der Geschichte an.

Kapitel II.

Die Bestimmung des Blutzuckers.

Die Bestimmung des Blutzuckers zerfällt in zwei Teile. 1. Die Trennung des Zuckers von den meisten sonstigen Blutbestandteilen, vor allem dem Eiweiss. 2. Die Bestimmung des Zuckers, die gewöhnlich in ziemlich stark verdünnter Lösung auszuführen sein wird.

¹⁾ Pickard, Zeitschr. f. physiol. Chemie 17. 217. 1892.

²⁾ Cl. Bernard, Leçons sur le diabète sucré.

³⁾ Bouchardat, Revue médicale 1839. S. 321. Cit. nach Cl. Bernard. Leçons sur le diabète.

⁴⁾ Cantani, Moleschotts Untersuchungen zur Naturlehre 11. 433. 1875. Cit. nach Hoppe-Seyler, Lehrbuch d. physiolog. Chemie. 1877.

⁵⁾ Frerichs, Über den Diabetes. Berlin. 1884.

⁶⁾ v. Mehring, Zeitschr. f. klin. Med. 14. 405. 1888.

A. Die Verarbeitung des Blutes auf Zucker.

Über die älteren Verfahren gibt Cl. Bernard¹⁾ eine gute Übersicht, die auch ich hier zugrunde lege. Drei Methoden kommen hierbei in Betracht:

a) Das Blut wird durch überhitzten Wasserdampf koaguliert, das Koagulum wird abgepresst und das Filtrat, welches noch etwas Eiweiss enthält, schliesslich mit Tierkohle entfärbt. In der wasserklaren Lösung wird der Zucker durch Reduktion Fehlingscher bzw. Barreswillscher Lösung, durch Gärung oder mittelst Polarisation bestimmt. Dieses Verfahren ist schlecht. Vor allem ist es bedenklich, das alkalische Blut zu erhitzen, weil hierbei leicht Zuckerverluste entstehen können, nachdem die Kohlensäure weggegangen ist. Ferner verliert man beim Schütteln mit Tierkohle etwas Zucker.

b) Das zweite Verfahren beruht auf der Koagulation des Blutes durch Alkohol. Es ist dies die älteste Arbeitsweise. Das abgewogene oder abgemessene Blut wird mit der dreifachen Menge Alkohol niedergeschlagen, und das noch etwas Eiweiss enthaltende Filtrat mit Essigsäure angesäuert und eingedampft. Den Rückstand kann man entweder in Wasser aufnehmen und mit Tierkohle entfärben oder auch mit Alkohol extrahieren. Die alkoholische Lösung wird mit alkoholischer Lauge niedergeschlagen, schliesslich wird ein Überschuss von alkoholischer Schwefelsäure zugesetzt, wobei der Zucker auskristallisiert. Die Entfärbung mittelst Tierkohle führt zu Verlusten und die Behandlung mit Lauge ist jedenfalls auch riskant. In der Zeit vor 1850 wurde das eingedampfte Alkoholextrakt in Wasser gelöst, und danach der Zucker direkt durch Gärung bestimmt. Die Ergebnisse waren sehr schlecht, so schlecht, dass der normale Blutzucker übersehen wurde. Z. B. fand Figuier die Reduktionsprobe positiv, die Gärungsprobe aber negativ, und infolgedessen erkannte man der Reduktion als qualitativer und quantitativer Methode jeden Wert ab.

c) Die dritte Methode wurde von Cl. Bernard und Barreswill ausgearbeitet. Das Blut wird mit der gleichen Menge Natriumsulfat (fein pulverisiert und frei von Magnesium-Salzen) in einer Porzellanschale versetzt und bis zum Kochen erhitzt, bis ein schwarzes, sprödes Koagulum entsteht, das eine mehr oder weniger reichliche Flüssigkeit abgibt. Man setzt jetzt soviel Wasser hinzu, als verdampft ist, filtriert heiss, indem man den Niederschlag scharf mit dem Spatel abpresst. Das wasserklare Filtrat wird mit Fehlingscher Lösung titriert. Ich habe dieses einfache und bequeme Verfahren geprüft und brauchbar gefunden, nur die nachfolgende Titration ist in der von Bernard gewählten Ausführungsform allerdings unbrauchbar.

Die referierten Methoden sind wohl kaum noch gebräuchlich, höchstens Cl. Bernards Verfahren wird gelegentlich noch in Frankreich verwendet. Dagegen stehen sämtliche nun noch zu erwähnenden Arbeitsweisen noch in Verwendung.

¹⁾ Cl. Bernard, C. r. de l'acad. des scienc. 82. 1852. 1876.

1. Methode von Abeles¹⁾.

Man lässt zu 50 ccm absolutem Alkohol, in dem sich 2,5 g Zinkacetat teils gelöst, teils suspendiert befinden, 50 ccm Blut fließen, filtriert nach einigen Minuten, wenn der Niederschlag eine gleichmässig schwarz-grüne Farbe angenommen hat, durch ein mit Alkohol angefeuchtetes Faltenfilter, wäscht mit 95proz. Alkohol nach, bringt den Rückstand auf ein Koliertuch und presst ihn mit der Handpresse scharf aus. Der Rückstand wird wieder mit Alkohol zerrieben, filtriert und abgepresst. Die vereinigten Flüssigkeiten werden mit 20proz. Sodalösung so lange versetzt, bis sie deutlich alkalisch reagieren. Man filtriert nun entweder gleich oder — noch besser — man wartet hiermit bis zum folgenden Tage, da die Filtration sonst sehr langsam von statten geht. Das Filtrat, etwa 250—300 ccm, wird mit Essigsäure angesäuert und auf 20 ccm konzentriert. Hierbei scheidet sich etwas Ungelöstes ab. Man spült die Flüssigkeit in einen Messkolben über, macht wieder mit der Sodalösung alkalisch, füllt zur Marke auf und filtriert. Beim Stehen scheidet sich noch etwas Zinkkarbonat ab. Die Behandlung mit Zinksalzen ist dazu bestimmt, die Lipoide zu entfernen, die sonst bei der Titration (und Polarisation) sich sehr störend geltend machen würden. Die Methode ist nicht einfach und wird jetzt nur selten verwendet, seit einfachere Verfahren vorgeschlagen worden sind.

2. Methode von Schenk²⁾.

50 ccm Blut werden mit 50 ccm Wasser, 100 ccm 2proz. Salzsäure und 100 ccm 5 proz. Merkurichlorid-Lösung versetzt. Man filtriert am nächsten Tag, leitet Schwefelwasserstoff ein, filtriert wieder und stellt das Volum des Filtrates fest. Nach Entfernung des Schwefelwasserstoffes durch Durchleiten von Luft, neutralisiert man bis zu schwach saurer Reaktion, konzentriert stark, bringt die Flüssigkeit quantitativ in einem 50 ccm Messkolben und füllt zur Marke mit Wasser auf. Nach Macleod³⁾⁴⁾ gibt das Schencksche Verfahren bis zu 30 Prozent Verlust. Bierry und Portier⁵⁾ benutzen Merkurinitrat statt Merkurichlorid.

3. Methode von Michaelis und Rona⁶⁾.

30—50 ccm Blut werden mit Wasser auf 1 Liter verdünnt. Man setzt unter Umschütteln auf je 1 g Blut 2,5—3 ccm Liquor ferri oxydati dialysati hinzu. Die Mischung lässt man, unter zeitweiligem, heftigem Schütteln etwa

¹⁾ Abeles, Zeitschr. f. physiol. Chemie 15. 498. 1891.

²⁾ Schenk, Pflügers Arch. 55. 203. 1894.

³⁾ Macleod, Proc. americ. soc. biol. chemistry. 1. 111. 1903.

⁴⁾ Derselbe, Journ. of biol. chemistry. 5. 443. 1909.

⁵⁾ Bierry und Portier, C. r. soc. biol. 66. 577. 1909.

⁶⁾ Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. 8. 356. 1908.

10 Minuten stehen, dann setzt man ihr 1—1,5 g fein gepulvertes Magnesiumsulfat auf einmal hinzu und schüttelt 1 bis 2 Minuten. Soll die Flüssigkeit später vergoren werden, so verwendet man an Stelle des Magnesiumsulfats eine etwas grössere Menge Natriumsulfat. Man filtriert und erhält so eventuell schon ein eiweissfreies Filtrat, doch bleibt oft noch etwas Hämoglobin zurück, das dann durch weiteren Zusatz von Eisenlösung entfernt werden kann. Das Filtrat wird schliesslich auf 4—6 ccm eingeengt und ist jetzt für die Polarisation oder Titration fertig. Beim Konzentrieren muss die Flüssigkeit immer schwach sauer sein. Selbstverständlich wird das Volum des Filtrates notiert. Diese vorzügliche Methode hat nur die Unannehmlichkeit, dass die Verwendung der Eisenlösung einen massenhaften Niederschlag von Eiweiss und Ferrihydroxyd bewirkt, und die Filtration deshalb nur recht langsam vor sich geht. Ausserdem fordert die starke Konzentrierung des Filtrates viel Zeit. Ich¹⁾ fand es deshalb bequemer, vorerst das meiste Eiweiss durch Erhitzen zu entfernen und schliesslich nur den verbliebenen Rest durch Eisenlösung zu beseitigen. Man braucht dann nur wenig Eisenlösung. Das Blut wird etwa auf das zehnfache verdünnt.

Durch die Eisenlösung werden sowohl Eiweiss wie Lipaide entfernt. Michaelis und Rona fanden auch Kaolin zur Enteiweissung empfohlen; hierdurch wird aber das Hämoglobin nicht entfernt.

4. Methode von Bang und seinen Schülern²⁾.

10—50 ccm Blut werden mit etwa 150 ccm Alkohol versetzt und gut damit vermischt. Der so resultierende alkoholische Auszug wird mittelst Saugpumpe unter scharfem Abnutschen abfiltriert, und der verbleibende ziemlich trockene Rückstand zweimal mit je 50 ccm Alkohol zerrieben und jedesmal wieder abgenutscht. Die vereinigten Alkoholextrakte werden stark eingeengt, in einen Messzylinder übergeführt, auf 20 ccm ergänzt und mit 2 ccm Alkohol und 2 g Blutkohle oder 2 ccm Eisenlösung und einigen Tropfen 26 proz. Kochsalzlösung behandelt. Das Filtrat ist farblos und wasserklar.

5. Über eine neue Methode zur Trennung des Zuckers wird unten berichtet.

B. Die Bestimmung des Blutzuckers.

Von den älteren Zeiten bis zum heutigen Tage hat man über den Blutzucker gestritten. War früher seine Existenz der Gegenwart der Kontroverse, so sind es jetzt, seit über 30 Jahren, die quantitativen Verhältnisse, die

¹⁾ Unveröffentlicht.

²⁾ Bang, Lyttkens und Sandgren, Zeitschr. f. physiol. Chemie 65. 497. 1910.

Verteilung und die Individualität des Zuckers oder der reduzierenden Substanzen überhaupt. Für diese Fragen spielt die Enteiweissung usw. nur eine untergeordnete Rolle, der Schwerpunkt liegt unzweifelhaft in der Bestimmung des Zuckers selbst.

Für diese verfügen wir nur über die drei Methoden: Reduktion, Polarisation und Gärung, und wenn man schon beim Harn, wo doch die Verhältnisse wesentlich einfacher liegen, noch über die Methodik der Zuckerbestimmung streitet, so sind die Divergenzen beim Blutzucker um so erklärlicher.

Zur Beurteilung der Verhältnisse muss man sich vor Augen führen, was die Methoden geben und welche Versuchsfehler ihnen zukommen.

1. Die Bestimmung durch Gärung kommt für das Blut kaum mehr in Betracht. Wir haben es hier mit einer sehr verdünnten Zuckerlösung zu tun (0,1 % bis 0,3 %), und die gebildete Kohlensäuremenge ist so gering, dass man sie nicht ohne weiteres bestimmen kann. Dazu kommt, wie Neuberg erwiesen hat, dass auch andere Körper als Zucker, besonders die aliphatischen Säuren, gärungsfähig sind. Dagegen hat die Anwendung der Gärungsprobe in Verbindung mit dem Reduktionsverfahren eine spezifische Bedeutung, sie gestattet dann nämlich ein Urteil darüber, wieviel von den reduzierenden Stoffen der Zucker ausmacht. Doch ist die Beweiskraft solcher Versuche bezweifelt worden; Seegen (l. c.) glaubte, dass der Blutzucker nur unvollständig vergärt und nach Neuberg¹⁾ sind solche Versuche „durchaus verfehlt“, „denn die arbeitende oder sich (bei Zuckermangel) zersetzende Hefe liefert Purine und optisch aktive Stoffe, darunter Kohlenhydrate wie Hefegummi, in Lösung, die demnach mehr verunreinigt als von störenden Stoffen befreit wird“. Diese Folgerung ist sicher sehr übertrieben, insbesondere für den Blutzucker. Stellt man, was niemals unterlassen werden soll, Kontrollversuche mit der Hefe und reiner Zuckerlösung sowie mit Wasser an, so kann man, falls diese ordnungsgemäss stimmen, den Versuch als richtig anerkennen.

2. Die Bestimmung durch Polarisation wird besonders von Michaelis und Rona (l. c.) und ihren Schülern empfohlen. Die Blutzuckerlösung aus 30–40 g Blut wird schliesslich auf 4–6 ccm eingeengt und in einem sehr dickwandigen Rohre, welches bei 20 cm Länge nur etwa 5 ccm Inhalt hat, polarisiert. Bei einem Zuckergehalt von 0,1 % enthalten 30–40 ccm Blut etwa 40 mg Zucker, welche in 4–6 ccm gelöst etwa 0,5–1 % Zucker entsprechen. Die Polarisationsdrehung wird etwa 0,5–1° betragen mit einer Fehlergrenze von $\pm 0,02^\circ$, entsprechend 2,5 % der vorhandenen Zuckermenge; wahrscheinlich ist der Fehler sogar etwas geringer. Es besteht also keine Schwierigkeit die Drehung mit genügender Genauigkeit abzulesen und da die Polarisation prinzipiell einfacher ist als die übrigen Zuckerbestimmungsmethoden, ist das Verfahren für den Geübten vorzuziehen. Leider enthält aber das normale Blut andere drehenden Stoffe in geringer Menge, wie Spuren von

¹⁾ Neuberg, Der Harn etc. 1. 329. 1911.

Dextrin, Glykogen, Maltose und Glykuronsäureverbindungen. Ausser diesen hat man im normalen Blute öfters linksdrehende Stoffe aufgefunden (Lépine, Oppler¹⁾; die vergorene Blutzuckerlösung weist nämlich bisweilen Linksdrehung auf. Allerdings liegt nach Neubergs Untersuchungen die Möglichkeit vor, dass derartige drehende Substanzen erst als Produkte der Gärung auftreten. Wie weit aber die gefundene Linksdrehung auf die Rechnung von solchen oder ausschliesslich auf diejenige von präformiert vorkommenden Stoffen zu setzen ist, ist schwer zu beurteilen. Jedenfalls sind die zahlreichen Werte, die Michaelis, Rona u. a. durch Polarisierung fanden, immer etwas kleiner als sämtliche übrigen, nach den Reduktionsmethoden gefundenen. Aber selbst wenn man von dieser Fehlerquelle absieht²⁾, ist das Verfahren jedenfalls beim diabetischen Blute, in dem β -Oxybuttersäure in grösserer oder geringerer Menge vorkommt, wenig brauchbar, denn die β -Oxybuttersäure lässt sich kaum von dem Zucker trennen. Als einzige Möglichkeit bleibt dann, die Blutzuckerlösung vor und nach der Gärung zu untersuchen, und dann ist das Verfahren jedenfalls nicht einfach. Man muss erst die Zuckerlösung wieder verdünnen, sie dann vergären und wieder konzentrieren, um sie schliesslich wieder polarisieren zu können.

Eine andere Unannehmlichkeit ist, dass das Verfahren recht viel Blut (40—50 ccm) erfordert, während man im allgemeinen sonst dazu neigt, so wenig wie möglich Blut zu benutzen. Wollte man aber z. B. nur 10 ccm Blut anwenden, so hätte man schliesslich weniger als 10 mg Zucker vor sich, die — selbst in 4—6 ccm gelöst — nicht genau bestimmt werden können, da dann der Ablesungsfehler beim Polarisieren ($\pm 0,02^\circ$) etwa 10% ausmacht.

2. Die Reduktionsmethoden sind noch die meist verwendeten bei der Blutzuckerbestimmung; sie sind auch — von der unbrauchbaren Gärung abgesehen — die ältesten.

Von ihnen kommen sowohl die Kupfermethoden wie auch die Quecksilbermethoden in Betracht und zwar von den ersteren die Titration nach Fehling, Pavy und Bang, von letzteren die Titration nach Knapp und nach Sachse, die beide dasselbe leisten. Die Fehlingsche Methode wird jetzt kaum mehr in der ursprünglichen, später von Soxhlet verbesserten Form (Titration bis farblos) verwendet, da diese nicht für den Blutzucker passt. Dagegen arbeitet man mit überschüssiger Titrierflüssigkeit und bestimmt das ausgeschiedene Oxydul gravimetrisch nach Allihn oder Pflüger, oder titrimetrisch nach Volhard oder Bertrand. Nun enthält das Blut — ebenso wie der Harn — ausser Zucker noch andere reduzierende Stoffe, und andererseits wird etwas Kupferoxydul von den Blutbestandteilen in

¹⁾ Oppler, Zeitschr. f. physiol. Chemie **64**. 393. 1910—1911. **70**. 198. 1910.

²⁾ Oppler, (Zeitschr. f. physiol. Chemie. **75**. 71. 1911) hat versucht, die linksdrehenden Substanzen durch Phosphorwolframsäure und Blei-Acetat zu entfernen und findet dann gute Übereinstimmung zwischen Polarisierung und Reduktion.

Lösung gehalten. Das Verfahren lässt also nicht die Gesamtreduktion des Blutes finden. Die Verteidiger der Methode postulieren demgegenüber, dass alles vom Zucker reduzierte Kupferoxydul ausgeschieden, das von den übrigen Stoffen reduzierte in Lösung gehalten wird, dass man also nach dieser Methode den Zucker allein bestimmt. Bei den übrigen Methoden soll man hingegen die gesamte Reduktion finden, d. h. die vom Zucker und von übrigen reduzierenden Stoffen herrührende.

Dieses Postulat, dass z. B. die Fehling-Bertrandsche Reduktion nur den Glykosegehalt ergeben soll, ist keineswegs richtig. Das Blut sowie der Harn enthalten in Spuren andere Stoffe, die sowohl reduzieren als auch eine Oxydulausscheidung bewirken. Oppler (l. c.) fand auch, dass die Blutlösung auch nach Klärung mit Eisenhydroxyd Stoffe in unberechenbarer Menge enthält, welche das Kupferoxydul am Ausfallen verhindern. Auch nach der Gärung reduziert die Lösung oft noch Fehlingsche Lösung unter Ausscheidung von Kupferoxydul. Dass Frank und Bretschneider¹⁾ nach der Gärung keine Reduktion fanden, beweist nur, dass die betreffenden Stoffe fehlen können; man kann dann aber aus der Reduktion allein nie wissen, ob sie vorhanden sind oder nicht. Übrigens haben Frank und Moeckel²⁾ bemerkt, dass das erhaltene Oxydul der Farbe nach nicht den notwendigen Voraussetzungen entspricht. Oppler versuchte durch weitere Reinigung mit Phosphorwolframsäure und Blei-Acetat die Verunreinigungen los zu werden und erhielt schliesslich gute Übereinstimmung zwischen der Polarisierung und der Reduktion nach Bertrand. Dieses Verfahren ist aber sehr umständlich.

Als Unterschied zwischen den einzelnen Kupferreduktionsverfahren bleibt also nur übrig, dass die Bestimmung nach Allihn und Bertrand etwas weniger Verunreinigungen liefert als die übrigen Arbeitsweisen. Es fragt sich aber immer, wie gross ist diese „Restreduktion“ überhaupt; ist sie derart, dass ihr eine praktische Bedeutung zukommt oder nicht. Zur Beurteilung dieser Frage genügt eine Zusammenstellung der Ergebnisse, welche verschiedene Forscher nach verschiedenen Methoden, aber mit demselben Blut erhalten haben. Solche Untersuchungen liegen für das Kaninchenblut vor. Zum Vergleich sollen die durch Polarisierung erhaltenen Werte sowie die Bestimmungen über die Reduktion vor und nach Gärung angeführt werden. Die Versuche umfassen nur das normale Kaninchenblut.

Tieffenbach (Fehling) **0,09%**. Cl. Bernard (Fehling) **0,13 bis 0,14%**. Bock und Hoffmann (Fehling) **0,07—0,11%**. Schenck (Knapp) **0,07—0,16%**. Lewandowski (Allihn-Meissl) **0,09%**. Rose (Knapp) **0,10—0,11%**. Andersson-Erlandsen (Bang) **0,09—0,16%**. Michaelis und Rona (Polarisation) **0,08%—0,13%**. Andersson

¹⁾ Frank und Bretschneider, Zeitschr. f. physiol. Chemie **71**, 167. 1911.

²⁾ Frank und Moeckel. Ebenda. **69**, 85, 1910.

(Glykose aus dem Unterschied der Reduktion vor und nach Gärung berechnet) **0,09—0,11 %**.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass sämtliche Methoden ungefähr dasselbe leisten; die eine ist um nichts besser oder schlechter als die anderen. Beinahe alles kommt auf den Experimentator an; die Methode, die man am besten beherrscht, liefert auch den richtigsten Wert, weil die Restreduktion keine wesentliche praktische Rolle spielt. Jedenfalls sind die individuellen Unterschiede beim Kaninchenblut grösser als die Restreduktion.

Für die Praxis der Blutzuckerbestimmung ist hiernach die Wahl der Methode recht gleichgültig; man erhält nach keiner den Traubenzucker allein, aber der sich ergebende approximative Wert ist hinreichend genau. Ganz anders ist die Sachlage, wenn man die näheren Beziehungen des Blutzuckers bzw. der reduzierenden Substanzen studieren will. Dann kann man sich nicht mit der Feststellung begnügen, dass der Befund innerhalb der physiologischen Grenzwerte liegt, sondern man will genau wissen, welchem wirklichen Zuckergehalte die gefundene Reduktion entspricht und es ist dann keineswegs gleichgültig, dass die Methode nur eine approximative ist. Im Gegenteil, man muss dann genau wissen, was die Methode leistet, welche Fehlerquellen sie hat, und welche Bedeutung diesen zukommt. Gegen diese selbstverständliche Forderung ist viel gesündigt worden, indem man die nach einem bestimmten Verfahren gewonnenen Befunde mittelst der Ergebnisse eines zweiten Verfahrens zu widerlegen versucht hatte, obwohl doch die beiden Methoden verschiedenartig in ihren Leistungen sind. Z. B. fand Otto, welcher mit Knappscher Lösung arbeitete, abweichende Werte für die reduzierenden Stoffe im Blute auf, die später von Seegen auf Grund von Analysen mittelst Fehlingscher Lösung bestritten wurden. Neuerdings hat man nach Bang die Restreduktion noch gefunden, wenn sie nach Bertrand öfter nicht mehr erweislich war. Ich habe bereits darauf hingewiesen, welche Stoffe durch die verschiedenen Methoden zur Bestimmung gelangen und es bedarf nur noch einer Erörterung der Fehlerquellen vom Standpunkt der soeben erwähnten streng wissenschaftlichen Forderungen.

1. Die Methode von Fehling-Allihn oder Bertrand. Hier wird das erhaltene Oxydul mittelst eines empirischen Faktors auf Zucker umgerechnet. Die Fehlerquellen sind, dass etwas Oxydul in Lösung gehalten wird und umgekehrt, dass neben Zucker auch noch andere Blutbestandteile reduzierend wirken. Hierzu kommt bei der Bestimmung sehr geringer Zuckermengen noch eine weitere Fehlerquelle. Bei der von Frank und Moeckel ausgearbeiteten Methode werden Zuckermengen von 1—10 mg bestimmt, während Allihn, Pflüger und Bertrand von der Bestimmung solcher kleinen Quantitäten absehen. Und zwar mit Recht. Besonders Pflüger¹⁾

¹⁾ Pflüger, Pflügers Arch. 69. 399. 1898.

fand bei seiner eingehenden Prüfung der Fehlingschen Methode (wobei das Oxydul gravimetrisch und titrimetrisch bestimmt wurde), dass die Werte bei kleineren Zuckermengen als 12 mg sehr unregelmässig ausfallen, weil 1. eine Oxydation des gebildeten Oxyduls durch den Luftsauerstoff während des Kochens eintritt und 2. ein Teil des Oxyduls auch ohne die Gegenwart von anderen Stoffen in Lösung gehalten und erst bei Verdünnung mit Wasser ausgeschieden wird. Frank und Moeckel bemerken zu dieser Angelegenheit, dass sich das Oxydul beim Stehen vollständig ausscheidet. Das trifft aber nach Pflüger nicht zu; zufolge der Tabelle auf S. 446 seiner Arbeit findet z. B. Pflüger bei 6,25 mg Zucker Werte von **16,1** mg Kupferoxydul bis zu **24,9** mg und bei 3,13 mg Zucker **10,0** mg und **12** mg Kupferoxydul. Unter diesen Verhältnissen ist es um die Methode von Frank und Moeckel recht wenig gut bestellt. Die Verfasser haben vorgeschlagen, eine gewisse Zuckermenge der Fehlingschen Lösung I zuzusetzen (5 mg Zucker auf 20 ccm Kupferlösung) und natürlich den Betrag des zugesetzten Zuckers von der analytisch gefundenen Menge wieder abzuziehen. So soll der eben erwähnte Fehler zum Teil ausgeglichen werden.

2. Über die Methode von Pavy in der Modifikation von Kumagawa-Suto wird günstig geurteilt. Takahashi¹⁾ fand sogar nach Pavy dieselben Werte wie nach Bertrand und nach dem Polarisationsverfahren. Das ist recht überraschend, da man nach Pavy grundsätzlich mehr als nach Fehling-Bertrand finden muss. Dass die Methode von Bang höhere Werte als die Polarisation liefert, haben zuerst Oppler und Rona²⁾ gefunden und ihre Ergebnisse stimmen mit meinen persönlichen Erfahrungen überein. Noch höhere Werte hat Takahashi gefunden: durchschnittlich 0,200 % gegen 0,15 % durch Polarisation. Er verwendete für seine Versuche Hundeblut und auch nach den übrigen Methoden fand er weit höhere Werte als die gewöhnlich angegebenen. Sollten die polarimetrisch gefundenen dem wahren Traubenzuckergehalt entsprechen, so hätte die Methode Bangs für Hundeblut die nämliche Restreduktion (25 %) erwiesen, die Andersson beim Kaninchenblut fand (0,12 % gegen 0,09 % Zucker). Schon hieraus geht klar hervor, dass meine Methode für streng exakte Zwecke nur dann in Frage kommen kann, wenn man auch diese Restreduktion berücksichtigt, d. h., wenn man auch das vergorene Blut untersucht, was übrigens bei genauen Untersuchungen auch aus anderen Gründen immer geschehen sollte.

3. Die Quecksilber-Methoden kommen für exakte Ermittlungen weniger in Betracht, da ihre Fehlerquellen noch nicht untersucht worden sind. Was sie leisten, ist also schwer zu sagen; desungeachtet werden sie gegenwärtig besonders von den Klinikern viel benutzt.

¹⁾ Takahashi, Biochem. Zeitschr. **37**. 30. 1911.

²⁾ Oppler und Rona, Ebenda **13**. 121. 1908.

4. Zu den Reduktionsmethoden sind auch die kolorimetrischen Methoden zu rechnen, von denen zwar zahlreiche empfohlen worden sind, aber nur wenige Verwendung fanden.

Autenrieth und Tesdorpf¹⁾ gebrauchen die Bangsche Lösung und bestimmen die Reduktion durch Vergleichung mit einer blaugefärbten Kontrollösung.

Wacker²⁾ benützt p-Phenylhydrazinsulfosäure und Alkali; zum vergleichen dienen eine frisch bereitete 0,01proz. Zuckerlösung und 5—10 ccm Blut.

Reicher und Stein³⁾ setzen zu der Zuckerlösung konz. Schwefelsäure und α -Naphthol, letzteres als Tablette. Als Kontrollösung verwenden sie eine 0,02proz. Zuckerlösung. Zur Bestimmung bedarf es nur 2 ccm Blut.

Andere Methoden sind von Wender, Hasselbach und Lindhard, Forbach und Severin angegeben.

Die kolorimetrischen Methoden liefern ganz bedeutend höhere Werte als sämtliche anderen Reduktionsmethoden.

Zusammenfassend hat also schliesslich unser Urteil über die Methoden der Blutzuckerbestimmung zu lauten, dass die Gärungsprobe unbrauchbar ist und weder die Polarisation noch die Reduktionsmethoden allein mit Sicherheit eine exakte Bestimmung des Traubenzuckers gestatten, jedenfalls nicht ohne umständliche Vorreinigung der der Analyse zugeführten Lösungen.

Dagegen berechtigt zweifellos Übereinstimmung der Bestimmungen durch Polarisation und Reduktion zu der Folgerung, dass nur der Traubenzucker bestimmt worden ist, wenn, wie wohl zu merken ist, eine genügend grosse Blutmenge verarbeitet wurde.

Eine Mikromethode zur Bestimmung des Blutzuckers.

Zweifellos erscheint es wünschenswert, dass die Bestimmung des Blutzuckers eine ebenso geläufige klinische Anwendung wie diejenige des Harnzuckers fände. Dass Theorie und Praxis der Diabeteslehre dadurch ganz bedeutend gefördert werden müsste, ist einleuchtend. Wenn demgegenüber Blutzuckerbestimmungen dennoch nur gelegentlich ausgeführt werden, so sind dafür zwei Gründe verantwortlich. Erstens erfordert die Blutzuckerbestimmung mindestens 10 ccm Blut, welche Menge man doch nicht beliebig oft entziehen kann, und zweitens ist die Blutzuckerbestimmung für den Kliniker noch eine recht subtile Arbeit, die zudem ziemliche Zeitopfer fordert. Eine Methode, welche die Forderungen der Klinik erfüllen soll, müsste einfach sein, geringen Zeitaufwand in Anspruch nehmen und mit ebenso geringen Blutmengen arbeiten können, wie z. B. die Hämoglobinbestimmung, d. h. ein paar Tropfen Blut aus der Fingerkuppe müssten ge-

¹⁾ Autenrieth und Tesdorpf, Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1780.

²⁾ Wacker, Zeitschrift f. physiol. Chemie 67, 197. 1910.

³⁾ Reicher und Stein, Biochem Zeitschr. 37. 321. 1911.

nügen. Schliesslich müsste das Verfahren ebenso zuverlässig sein wie die übrigen Bestimmungsmethoden. Eine Methode, welche diese Ansprüche erfüllt, besitzt aber auch für rein abstrakte, wissenschaftlich-physiologische Zwecke eine grosse Bedeutung. Z. B. liessen sich Serienuntersuchungen über den Blutzucker nach Eingriffen studieren, was jetzt unmöglich ist, da der Aderlass an sich Hyperglykämie bewirkt. — Eine solche Methode soll hier mitgeteilt werden.

Bei der Titration nach Bang wird das Kupferoxydul durch die Gegenwart von Rhodankalium in Lösung gehalten. Ich habe nun gefunden, dass das Rhodankalium durch Halogensalze ersetzt werden kann; am besten hat sich Kaliumchlorid bewährt. Geht man von einer Lösung aus, welche Kupfersulfat, Kaliumkarbonat und Kaliumbikarbonat enthält, in der sich das Kupfer also als Kupfer-Kalium-[bi]karbonatverbindung vorfindet, und sättigt diese mit Kaliumchlorid, so wird sie bei Gegenwart von Zucker beim Kochen entfärbt, ohne dass sich Kupferoxydul ausscheidet. Es bleibt vielmehr als farbloses Kupferchlorür gelöst. Verdünnt man die Flüssigkeit so wird das Chlorür hydrolytisch gespalten und das Oxydul als solches ausgeschieden. Die Gegenwart von überschüssigem Chlorkalium verhindert die Hydrolyse.

Das in Lösung befindliche Oxydul ist sehr leicht oxydabel; beim Stehen an der Luft wird die entfärbte Lösung deshalb allmählich wieder blau. Ebenso kann man das Oxydul durch verschiedene Oxydationsmittel rasch und vollständig wieder oxydieren. Besonders gut hat sich hierzu Jod bewährt. Bekanntlich reagiert eine saure Lösung eines Kupferoxydsalzes mit Jodkalium unter Bildung von freiem Jod: $2\text{CuCl}_2 + 2\text{KJ} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{Cl}_2 + 2\text{KCl} + \text{J}_2$. Die Reaktion ist zwar eine umkehrbare Gleichgewichtsreaktion, verwendet man aber einen Überschuss von Jodkalium, so geht sie praktisch unter Bildung der Produkte der rechten Seite der Gleichung, d. h. unter Bildung von Kupferchlorür, zu Ende. In alkalischer Lösung wirkt Jod aber ausschliesslich oxydierend und die Reaktion verläuft im umgekehrten Sinne, also: $2\text{CuHCO}_3 + 2\text{K}_2\text{CO}_3 + \text{J}_2 = 2\text{CuCO}_3 + 2\text{KHCO}_3 + 2\text{KJ}$. Diese Reaktion geht ausserordentlich rasch zu Ende, während die Reduktion bei saurer Reaktion, nur recht langsam fortschreitet. Aus diesem Grunde lässt sich das Kupferoxydul durch Jod titrimetrisch bestimmen, und da die Jodometrie unsere feinste und eleganteste Titriermethode ist, so wird man sogar eine sehr geringe Kupfermenge derart nicht nur ausreichend genau, sondern sogar noch genauer als grössere Mengen bestimmen können. Weil die Kupferlösung an sich blau ist oder bei der Oxydation jedenfalls blau wird und auch die Endreaktion der Jodometrie, die Jodstärkebildung, ebenfalls auf Beobachtung einer Blaufärbung herauskommt, so muss dieselbe bei Gegenwart von etwas grösserer Kupfermengen unscharf werden. Kommt aber nur wenig Kupfer vor, so kontrastiert die hellblaue Farbe der Kupferlösung scharf gegen die ultramarinblaue der Jodstärke. Es ist weiter klar, dass fixe Alkalien oder

ausschliesslich einfache Karbonate nicht zugegen sein dürfen, da diese selbst Jod verbrauchen.

Ich setze zunächst einmal voraus, dass man zur Bestimmung des Blutzuckers nur 2–3 Tropfen Blut benutzen will. Diese wiegen etwa 100 mg, enthalten also etwa 0,1 mg Zucker, bzw. bei Diabetes 0,2–0,3 mg Zucker. Nach Pflüger entspricht ein Teil Zucker 1,5–2,0 Teilen Kupfer und folglich 0,1 mg Zucker etwa 0,15 mg Kupfer. Andererseits entspricht bei Verwendung von $n/100$ Jodlösung 1 ccm derselben 0,318 mg Kupfer und 0,1 mg Zucker dürfte demgemäss theoretisch etwa 0,3–0,5 ccm $n/100$ bzw. 0,6–1,0 ccm $n/200$ Jodlösung entsprechen, wahrscheinlich etwas weniger, da man bei den anderen Kupfermethoden etwas weniger Kupfer erhält als nach Pflüger. Der Differenz zwischen 0,1 und 0,2 mg Zucker dürften folglich etwa 0,2–0,3 ccm $n/100$ Jodlösung entsprechen. Da man nun bei serologischen Arbeiten auch sonst eine Genauigkeit von 0,02–0,03 ccm erstrebt und erzielt, (bei mikrochemischer Titration sogar 0,002 ccm), und man weiter bei Verwendung von $n/100$ Jodlösung die Endreaktion auf 0,02–0,03 ccm genau bestimmen kann, so lässt sich erwarten, dass man jodometrisch bis zu 0,02–0,03 mg Zucker unterscheiden könnte — vorausgesetzt, dass das andere Fehlerquellen nicht illusorisch machen. Diese Voraussetzung trifft in der Tat zu und es war mir dem zufolge möglich — allerdings nach recht viel Arbeit und Mühe — eine Methode ausfindig zu machen, nach der man den Zucker bis auf etwa 0,01–0,02 mg exakt bestimmen kann.

Bereitung der Lösungen. 1. Kupferlösung. Man löst 160 g Kaliumhydrokarbonat (KHCO_3) in einem 1 l-Kolben in etwa 600–700 ccm Wasser, setzt dann 100 g Kaliumkarbonat (K_2CO_3), 66 g Kaliumchlorid und 100 ccm einer 4,4proz. Kupfervitriollösung ($\text{CuSO}_4 + 5\text{H}_2\text{O}$) hinzu und füllt schliesslich, wenn alles gelöst ist, bis zur Marke auf. Diese Stammlösung darf erst nach 24-stündigem Stehen benutzt werden. Bei Ausführung der Analyse wird diese Lösung mit einer 20–21proz. Kaliumchloridlösung (150 ccm gesättigte Lösung + 70 ccm Wasser) verdünnt: 3 ccm Stammlösung + 11 ccm Kaliumchloridlösung, Gesamtvolum = 14 ccm. Die Kaliumchloridlösung ist bei der eigentlichen Blutuntersuchung der Träger des Zuckers. 2. Die $n/100$ Jodlösung ist recht unbeständig und muss demgemäss jeden zweiten Tag frisch bereitet werden¹⁾. Sie lässt sich bequem aus Jodat, Jodid und $n/10$ Salzsäure (nicht Schwefelsäure) darstellen: $\text{KJO}_3 + 5\text{KJ} + 6\text{HCl} = 6\text{KCl} + 3\text{H}_2\text{O} + 3\text{J}_2$. Die Salzsäure macht eine äquivalente Jodmenge frei. Man giesst etwa 1 ccm einer 2proz. Kaliumjodatlösung in ein 50 ccm-Messkölbchen und setzt etwa 2 g Kaliumjodid und 5 ccm $n/10$ Salzsäure hinzu. Das ausgeschiedene freie Jod löst sich in dem überschüssigen Kaliumjodid auf. Man füllt bis zur Marke auf. Der Umsatz der Salze findet bei dieser Konzentration momentan quantitativ statt.

¹⁾ Es hat sich herausgestellt, dass diese verdünnte $n/100$ oder $n/200$ Jodlösung tatsächlich sich weit länger unverändert erhält, als man erwarten könnte.

Bei der Nachprüfung durch Untersuchung reiner Zuckerlösungen hat sich das Verfahren als sehr brauchbar erwiesen, jedoch erst nachdem noch einige Fehlerquellen ausgeschaltet worden sind. Die wichtigste Fehlerquelle ist die Oxydation durch den Sauerstoff der Luft. Während des Kochens wird die Luft durch Wasserdampf verdrängt; es findet also jetzt keine Oxydation statt. Aber während der nachfolgenden Abkühlung wird die reduzierte Lösung schnell oxydiert, und schüttelt man — um die Abkühlung zu fördern — das Kochkölbchen sanft um, so werden in 2—3 Minuten nicht weniger als etwa 50% oxydiert. Die erkaltete Lösung wird langsamer von der Luft beeinflusst. Es erwuchs also nur die Aufgabe, die reduzierte Kupferlösung während der Abkühlung und während der Titration vor der Luftoxydation zu schützen.

Zu diesem Zweck kann man bei der Abkühlung das Kölbchen mit einem durchbohrten Stopfen versehen, durch dessen Bohrung ein Glasrohr mit einem Bunsenventil hindurchgesteckt ist. Diese Einrichtung genügt auch gewöhnlich, jedoch nicht immer, weil der Stopfen öfters nicht dicht schliesst. Als absolut zuverlässig hat sich folgendes Verfahren bewährt:

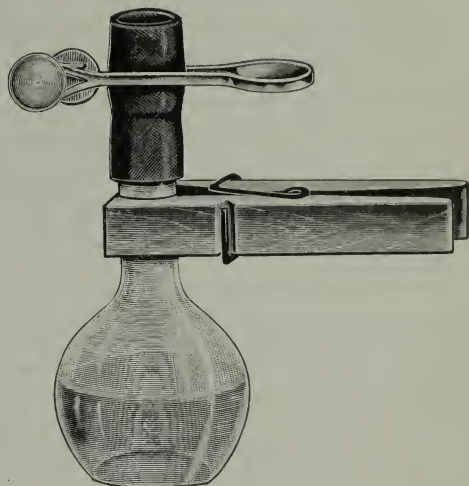


Fig. 1.

Nach Einführung der Zucker- und Kupferlösung in den Kochkolben zieht man einen Gummischlauch von etwa 5 cm Länge über den Kolbenhals, so dass zwei Drittel seiner Länge frei emporragen, erhitzt hierauf den Kolbeninhalt auf dem Drahtnetz nahezu zwei Minuten, zum Kochen und setzt, wenn nur noch einige Sekunden fehlen, einen Quetschhahn (nach Mohr) über den Schlauch. Diesen klemmt man, sobald die zwei Minuten vergangen sind, augenblicklich zu und kühlt das Kölbchen sofort unter dem schon geöffneten Wasserleitungshahn oder in einem Becherglas mit kaltem Wasser ab. Zur Entfernung des Kölbchens von der Flamme benutzt man einen Kolbenhalter; ein einfacher nach Art der üblichen sogenannten Hosenschoner hat sich sehr gut bewährt. Man befestigt zuerst den Quetschhahn, hält denselben mit der rechten Hand offen, und setzt dann mit der linken den Kolbenhalter auf den Kolbenhals. (Vergleiche Figur 1.)

Statt des Quetschhahnes kann man mit Vortheil ein oben verjüngtes Glasröhrchen, welches ein Bunsen-Ventil trägt, einsetzen. (Man beachte, dass das Ventil nicht zuklebt!) Sobald das Kölbchen unter dem Wasserleitungshahn vollständig abgekühlt ist, nimmt man vorsichtig den Gummischlauch ab, setzt 3—4 Tropfen einer 1 proz. Stärkelösung hinzu — die am besten

aus 1 g löslicher Stärke in 100 ccm gesättigter Kaliumchloridlösung bereitet und unbegrenzt haltbar ist — und titriert mit der Jodlösung bis Farbumschlag.

Hierbei muss, um das Jod in der Lösung richtig zu verteilen, das Kölbchen umgeschwenkt werden, was bei unvorsichtiger Arbeit eine Oxydation bedingen kann. Um sich während der Titration vor der Oxydation zu schützen, muss man entweder sehr rasch titrieren und hierbei das Kölbchen nur ganz leise schütteln oder man verdrängt die Luft des Kölbchens durch Kohlensäure¹⁾, indem man durch ein kleines, hakenförmig oder gabelförmig umgebogenes Glasröhrchen, das ziemlich fest am Kolbenrand aufgehängt ist, Kohlensäure aus einem Kippschen Apparat oder einer Kohlensäure-Bombe einleitet. Das schwere Kohlensäuregas treibt die Luft aus und man kann während des Durchleitens in aller Ruhe die Titration anstellen. Für diese dient bei Verwendung von $n/100$ Jodlösung eine kleine Bürette von 2 ccm Inhalt in 100 Teile geteilt; sie besitzt einen etwas ausgezogenen feinen Glasbahn, der eine Tropfengrösse von 0,02 ccm liefert²⁾. Wenn die Jodlösung $1/200$ -normal ist, kann man auch eine gewöhnliche Bürette von 5—10 ccm benützen. Die Tropfengrösse ist dann — wie gewöhnlich — 0,05 ccm. In der Praxis hat sich die $n/100$ Jodlösung am besten bewährt. (Man kann auch eine 1 ccm Differentialpipette mit fein ausgezogener Spitze benützen, was jedoch eine gewisse Übung fordert).

Ausführung der Titration: Man giesst die Zuckerlösung (0,1—0,2 ccm; betreffend Blutzuckerlösung siehe unten) in ein Kölbchen von Jenaer Glas von 50 ccm Fassungsraum mit geradem Halse ohne umgelegten Rand und setzt 3 ccm Kupferlösung und 11 ccm der Kaliumchloridlösung hinzu, zieht den mit dem Bunsenventil versehenen Gummischlauch über, und kocht mit kleiner Flamme genau 2 Minuten über dem Drahtnetz³⁾. Nach Abkühlung befestigt man das Zuleitungsröhrchen für Kohlensäure, lässt das Gas zu, setzt 3—4 Tropfen der Stärkelösung hinzu und titriert bis zum Farbumschlag.

Die Ergebnisse der Zuckerbestimmung sind in der auf Seite 25 wiedergegebenen Tafel zusammengestellt.

Die Vergleichung der einzelnen Versuchsreihen erweist gute Übereinstimmung der einander entsprechenden Werte; die Differenz erreicht nur einmal 0,04 ccm und beträgt im übrigen höchstens 0,02 ccm. Ferner ist die Proportionalität zwischen angewandter Zuckermenge und verbrauchter Jodlösung bemerkenswert, denn — abgesehen von den beiden Anfangswerten — werden durchweg 0,11 ccm Jodlösung für 0,05 mg Zucker verbraucht. Keine

¹⁾ Man kann auch die Oxydation während der Abkühlung durch Einleitung von CO_2 verhindern.

²⁾ Bezugsquelle der Apparatur: Grave, Stockholm.

³⁾ Bei grösserer Flüssigkeitsmenge und längerer Kochzeit ist die Reduktion pro 1,0 mg Zucker etwas vermehrt, was vielleicht einen Vorteil bedeutet. Bei Verwendung von 12 ccm Kaliumchloridlösung und 3 ccm Kupfer-Stammlösung mit einer Kochzeit von 3 Min. waren die Werte: 0,05 mg — 0,19 ccm, 0,10 mg — 0,29 ccm, 0,20 mg — 0,57 ccm, 0,30 mg — 0,87 ccm, 0,40 mg — 1,12 ccm und 0,50 mg, 1,39 ccm $n/100$ Jodlösung.

andere Reduktionsmethode hat eine derartige Übereinstimmung aufzuweisen. Die Ursache der Inkongruenz der Anfangswerte ist leicht zu erkennen; die Lösung verbraucht nämlich an sich etwas, wenn auch nur wenig Jod, und zwar **0,08—0,10 ccm**, welche von dem Wert 0,18 ccm (für 0,05 mg Zucker) abzuziehen sind. Tatsächlich werden also hier 0,08—0,10 ccm Jodlösung verbraucht, d. h. eine 0,036 ccm bis 0,045 mg Zucker entsprechende Menge. Die ersten 0,05 mg Zucker verbrauchen also tatsächlich etwas weniger Jod als die etwa noch hinzukommenden weiteren Zuckermengen, höchst wahrscheinlich weil die Lösung etwas Luft absorbiert enthält, die erst nach und nach infolge des Kochens entweichen kann und bis dahin oxydierend wirken muss. Tatsächlich findet man bei Verwendung einer grösseren Flüssigkeitsmenge und einer entsprechend grösseren Zuckermenge einen geringeren Jodverbrauch, wenn die Flüssigkeit vor dem Kochen mit Luft geschüttelt wurde.

Angewandter Zucker mg	Verbrauch an n/100 Jodlösung						Durch- schnitt	Verbrauch an Jod- lösung für je 0,05 mg Zucker ccm	Verbrauch an n/200 Jodlösung Durch- schnitt
	Versuchsreihe								
	1	2	3	4	5	6			
0,05	0,18 ccm	0,18 ccm	0,16 ccm	0,18 ccm	—	0,18 ccm	0,18 ccm	0,18 ccm	—
0,10	0,26 „	—	0,26 „	—	0,27 ccm	—	0,26 „	0,13 „	0,55 ccm
0,15	0,36 „	0,36 „	0,36 „	0,38 „	—	0,37 „	0,36 „	0,12 „	—
0,20	0,46 „	0,48 „	0,46 „	0,49 „	0,46 „	0,49 „	0,47 „	0,12 „	0,94 „
0,25	0,57 „	0,58 „	0,58 „	0,58 „	—	0,58 „	0,58 „	0,11 „	—
0,30	0,67 „	0,68 „	0,69 „	0,70 „	0,68 „	0,69 „	0,69 „	0,11 „	1,37 „
0,35	0,78 „	0,79 „	0,81 „	0,79 „	—	0,79 „	0,80 „	0,11 „	—
0,40	0,89 „	0,90 „	0,92 „	0,91 „	0,90 „	0,91 „	0,91 „	0,11 „	1,77 „
0,45	0,99 „	1,01 „	1,03 „	1,02 „	—	1,02 „	1,02 „	0,11 „	—
0,50	1,10 „	1,10 „	1,15 „	1,10 „	1,10 „	1,11 „	1,12 „	0,11 „	2,18 „
1,00	2,30 „	2,26 „	2,20 „	—	—	2,26 „	2,25 „	0,11 „	—
1,50	3,36 „	3,55 „	3,35 „	3,45 „	—	3,50 „	3,40 „	0,11 „	—
2,00	—	4,55 „	—	4,70 „	—	4,63 „	4,63 „	0,12 „	—

Die Kongruenz des Kupferverbrauches erübrigt den Gebrauch besonderer Tafeln; es ist der Jodverbrauch (**a : 2,2**) — **0,01** = den gesuchten mg Zucker. Z. B. 0,58 ccm J.: $2,2 = 0,26 - 0,01 = 0,25$ mg Zucker. Der Anfangswerte 0,05—0,10 mg Zucker bilden die einzige Ausnahme.

Für das Verfahren sind noch folgende Umstände von Bedeutung:

1. Die Intensität des Erhitzens. (Die Flammenhöhe). Von ihr hängt die Zeit bis zum Beginn des Kochens ab; je höher die Flamme ist, um so schneller fängt das Kochen an.

Angewendet 0,4 mg Zucker = 0,91 ccm Jodlösung. Zeit bis zum Anfang des Kochens: **1^m 55^s** gefunden: **0,85 ccm** (= 0,37 mg); **1^m 25^s — 0,91 ccm** J. = (0,40 mg); **1^m 10^s — 0,92 ccm** J. (0,405 mg); **50^s — 1,00 ccm** J. (0,45 mg). Hiernach sollen etwas mehr als 1 Minute aber weniger als 2 Minuten vergehen, bis das Kochen beginnt; und von da aus sind dann die weiteren

2 Minuten Kochdauer zu rechnen. Dem entspricht eine kleine Flamme und ein ruhiges Kochen; $1^m 55^s$ und 50^s sind Extreme, die beinahe unbewusst vermieden werden. Bei 15 ccm Gesamtvolum ist die betr. Zeit $1^m 45^s$ bis 2^m .

2. Die Kochdauer. Ich erörtere die Frage nach dem Einfluss einer etwas zu langen oder zu kurzen Kochdauer, an Stelle der vorgeschriebenen 2 Minuten. Verwendet 0,4 mg Zucker = 0,91 ccm Jodlösung. Kochdauer $1^m 50^s = 0,82$ ccm J. (0,36 mg); $1^m 55^s = 0,92$ ccm J. (0,4 mg); $2^m 05^s = 0,95$ ccm J. (0,42 mg); $2^m 10^s = 0,96$ ccm J. (0,42 mg). Eine Kochdauer von 5 Sekunden mehr oder weniger ist also ohne wesentlichen Einfluss.

3. Die Oxydation der abgekühlten Lösung durch die Luft. Titrierung gleichartiger Lösungen nach verschieden langem Stehen ergab: Angewendet 0,4 mg Zucker. Sofort titriert = 0,92 ccm J. (0,40 mg); nach $5^m = 0,83$ ccm J. (0,365 mg); nach $10^m = 0,77$ ccm J. (0,335 mg). Die Oxydation der heissen Lösung (ohne Gummischlauchverschluss des Kölbchens) ist viel grösser; z. B. wurden statt 0,91 ccm J. nur 0,56 ccm gefunden. Beim Schütteln der abgekühlten Lösung erhält man etwa 20—30% zu wenig Zucker.

Das Angeführte dürfte genügen, um zu zeigen, dass das Verfahren bei Anwendung von reinen Zuckerlösungen sich bewährt hat. Die Fehlergrenze ist etwa 0,01—0,02 mg, d. h. bei 0,10 mg Zucker 10%, bei 0,3 mg aber nur 3%. Demnach müsste man bei Blut bei Anwendung von 100 mg Blut mit einem Gehalt von 0,1 mg Zucker Werte von 0,09—0,11% statt 0,10% finden können und mehr erreicht man auch bei den übrigen Methoden kaum.

Noch steht aber die Frage aus, wie man bei Anwendung so geringer Blutmengen den Zucker bequem für die Titration isolieren kann. Man hat zwar die Möglichkeit das Blut mit Wasser zu verdünnen und es nach Fällung mit Ferrohydroxyd wieder zu konzentrieren usw. Ein solches Verfahren ist aber für den Kliniker etwas umständlich und für Serienuntersuchungen überhaupt wenig geeignet. Um so besser hat sich die folgende Arbeitsweise bewährt: Man saugt das Blut — 2 bis 3 Tropfen — in ein kleines Stück Filtrierpapier von etwa 10×20 mm Grösse und etwa 100 mg Gewicht auf. Das Papierstückchen wird zuvor und nach Inkorporierung des Blutes gewogen ¹⁾ und schliesslich in ein Proberöhrchen übergeführt. (Bei dem Aufsaugen und zur Wägung wird das Papier mittelst einer kleinen Stahldrahtklemme von etwa 50—100 mg Gewicht befestigt.) Nun giesst man 7 ccm der oben erwähnten Kaliumchloridlösung, die zuvor mit 2—3 Tropfen 40%-Essigsäure angesäuert ist, kochend heiss hinzu; alles Eiweiss koaguliert dann auf und in dem Löschpapier, während der Zucker nach und nach in die

¹⁾ Die Torsionswaage von Hartmann und Braun, Frankfurt a./M. (M. 100) hat sich vorzüglich bewährt, sie erlaubt eine Wägung in 2—5 Sekunden. Warmbruun und Quilitz, Berlin haben eine gut brauchbare, empfehlenswerte Waage zu M. 50 konstruiert (nach dem Modell der Briefwaage).

Lösung hinüberdiffundiert¹⁾. Nach einer halben Stunde ist die Diffusion beendet und man giesst die Lösung in das 50 ccm-Kochkölblehen hinüber, setzt weitere 4 ccm Kaliumchlorid-Lösung zu dem in dem Proberöhrchen gebliebenen Filtrierpapier, schüttelt und führt auch diese Lösung in das Kölblehen über. Schliesslich setzt man die 3 ccm Kupferlösung hinzu, und damit ist alles für die Bestimmung fertig.

Man kann auch etwas mehr Blut nehmen; doch empfiehlt es sich nicht das Papier ganz voll zu saugen. Man läuft sonst Gefahr, dass etwas Eiweiss losgeht und später abfiltriert werden muss, wozu übrigens ein winziges Filter von 20 mm Durchmesser genügt. Wird die Kaliumchlorid-Lösung kalt zum Filtrierpapier gebracht, so diffundiert auch Eiweiss hinüber und dasselbe tritt ein, wenn man den Essigsäurezusatz unterlässt. Ferner ist zu bemerken, dass man die heisse Kaliumchlorid-Lösung vorsichtig zum Filtrierpapier zugeben muss, am besten wartet man 30—60 Sekunden, bis alles Blut in das Papier eingesaugt ist. Das Verfahren ist, wie ersichtlich, einfach, und seine Leistungsfähigkeit ist leicht zu beweisen:

I. 0,100 ccm Zuckerlösung entsprachen 0,34 ccm Jodlösung = **0,14** mg Zucker. Zwei Proben von je 0,100 ccm wurden in Filtrierpapier eingesaugt und dies mit 7 ccm heisser Kaliumchloridlösung versetzt. Nach 5^m wurde Probe Nr. 1 verarbeitet. Gefunden 0,32 ccm = **0,13** mg; nach 10^m Probe Nr. 2. Gefunden 0,34 ccm = **0,14** mg.

II. 0,2 ccm einer 0,05 proz. Zuckerlösung (= 0,10 mg Zucker) verbrauchten **0,27** ccm J. 0,2 ccm auf Filtrierpapier aufgesaugt und nach 5^m verarbeitet = **0,26** J. 0,2 ccm ebenso behandelt, nach 10^m verarbeitet = **0,27** ccm. J.

Der Zucker diffundiert also sehr schnell heraus. Beim Blute liegen aber die Verhältnisse etwas anders, weil das koagulierte Eiweiss die Schnelligkeit der Diffusion etwas beeinträchtigt.

I. 100 ccm Rinderblut wurden mit 0,1 g Dextrose versetzt. In 20 ccm wurde der Zucker nach meiner alten Methode bestimmt. Gefunden **0,175** %.

0,100 ccm wurden mit 3 ccm Kaliumchloridlösung aufgeköcht und durch ein sehr kleines Filter filtriert; der Rückstand wurde weiter, alles in allem, mit 8 ccm Kaliumchloridlösung ausgezogen. Das Filtrat, mit 3 ccm Kupferlösung versetzt, ergab nach der Mikromethode **0,16** % Zucker. Vier Proben von je 0,100 ccm wurden in Filtrierpapier aufgesaugt. Nr. 1, nach 1^m untersucht, ergab **0,10** %; Nr. 2 nach 2^m = **0,12** %; Nr. 3 nach 5^m = **0,15** % und Nr. 4 nach 10^m = **0,17** %.

II. 50 ccm Rinderblut wurden mit etwa 0,2 g Dextrose versetzt.

0,100 ccm mit 7 ccm Kaliumchloridlösung und 2 Tropfen Essigsäure aufgeköcht, filtriert und mit 4 ccm Kaliumchloridlösung ausgewaschen brauchten

¹⁾ Das gewöhnliche Filtrierpapier gibt etwas des Eiweisses ab. Dickes Löschpapier („Finbruken“, Nr. 264a, Stockholm) mit gutem Aufsaugungsvermögen hat sich vorzüglich bewährt, doch ist es notwendig, dasselbe mit heissem Wasser, mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt, mehrmals vorher zu extrahieren, um eventuell vorkommende reduzierende oder jodbindende Substanzen zu entfernen. Nachher wird das Papier getrocknet.

0,88 ccm J. (0,385 mg). 0,100 ccm auf Filtrierpapier aufgesaugt, nach 15^m verarbeitet = 0,82 ccm J. (0,36 mg). 0,100 ccm nach 15^m, in welcher Zeit die Probe einigemal geschüttelt wurde, verarbeitet = 0,88 ccm J. (0,385 mg).

III. 4 ccm Kaninchenblut wurden zu 96 ccm Wasser hinzugefügt und die Mischung wurde nach Michaelis und Rona enteiweisst. 3 ccm Filtrat (= 98 mg Blut) mit 8 ccm gesättigter Kaliumchlorid-Lösung lieferten folgende Werte: 0,12‰, 0,10‰, 0,11‰, 0,12‰ und 0,11‰¹⁾. 38,5 ccm Filtrat (= 966,4 mg Blut) + 11,5 g Kaliumchlorid + 16,5 ccm Kupferlösung (entsprechend der unten (S. 29) zu erwähnenden Methode zur Bestimmung grösserer Zuckermengen) = 0,12‰. Von demselben Kaninchen wurden 123 mg Blut auf Filtrierpapier aufgesaugt; es wurden 0,34 ccm J. = 0,114‰ gefunden.

IV. Vier Blutproben aus der Ohrvene eines Kaninchen auf Filtrierpapier aufgesaugt. Nr. 1 nach 10^m untersucht = 0,126‰, Nr. 2 nach 15^m = 0,123‰, Nr. 3 nach 30^m = 0,142‰ und Nr. 4 nach wiederholtem Durchschütteln nach 60^m = 0,138‰. (Die dritte Dezimale ist selbstverständlich nicht mehr genau.)

V. Von einem Kaninchen wurden viertelstündlich Blutproben entnommen. 1. 98 mg Blut = 0,24 ccm J. = 0,09‰. 2. 99 mg Blut = 0,22 ccm J. = 0,08‰. 3. 90 mg Blut = 0,21 ccm J. = 0,083‰. 4. 120 mg Blut = 0,27 ccm J. = 0,09‰.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass man dem Filtrierpapier allen Zucker entziehen kann und dass die Diffusion nach 30 Minuten beendet ist.

Weiter bleibt noch zu prüfen, ob nicht bei der Wägung usw. etwas Wasser aus dem mit Blut getränktem Filtrierpapier verdampfen kann, so dass das Gewicht des Blutes fehlerhaft gefunden wird. Es zeigte sich, dass die Verdampfung so langsam vor sich geht, dass man sie bei nicht zu langsamer Arbeit vernachlässigen kann. Eine Probe wog unmittelbar nach der Blutaufsaugung 135 mg, 4^m später 133 mg.

Dagegen ist es wichtig, dafür zu sorgen, dass man nur Blut und nicht nebenbei Lymphe und Gewebsaft in das Filtrierpapier aufsaugt. Es muss also der erste Bluttröpfchen weggetrocknet werden, und das Blut muss spontan oder nach leisem Druck fließen.

Schliesslich darf man, wie erwähnt, nicht unterlassen die Reagentien auf einen etwaigen Gehalt an reduzierenden Stoffen zu untersuchen. Auch muss man nachsehen, ob der Quetschhahn dicht hält; ferner wählt man den Gummischlauch am besten nicht zu dünn. Unbedingt notwendig ist es, sich davon zu überzeugen, dass der Kolbenhals und der Gummischlauch trocken sind, sonst springt letzterer ab, wenn man zukneift.

Zum Vergleich der nach diesem Verfahren beim Kaninchenblut gefundenen Werte mit den Ergebnissen anderer Forscher führe ich an, dass der Blutzuckergehalt in zahlreichen Versuchen zu 0,07‰—0,13‰ bestimmt

¹⁾ Eine sechste Probe ergab dagegen 0,18‰; wahrscheinlich war hierbei eine der nötigen Abmessungen fehlerhaft.

wurde. Die äussersten dieser Grenzwerte kommen recht selten vor und das gewöhnliche Ergebnis liegt bei **0,09 %—0,10 %**. Diese Werte stimmen am besten mit den Befunden von Michaelis und Rona und deren Schülern überein, und sind etwas geringer als die nach meiner älteren Methode (durchschnittlich 0,12 %) gefundenen, obwohl in beiden Fällen sämtliche reduzierenden Stoffe bestimmt werden. Der Widerspruch erklärt sich daraus, dass bei meiner ersten Methode die benutzte Kupferlösung weit stärker alkalisch reagiert als die neue Kupferlösung (250 g Kaliumkarbonat und 50 g Kaliumhydrokarbonat in 1 l gegenüber 21,4 g Kaliumkarbonat und 34,3 g Kaliumhydrokarbonat in 1 l). Die neben Zucker noch vorkommenden anderen reduzierenden Stoffe werden wahrscheinlich um so stärker oxydiert, je höher die Alkalinität ist. Dass nichtsdestoweniger auch die neue Lösung etwas mehr als nur den Traubenzucker bestimmt, zeigen die Versuche vor und nach der Vergärung, denen zufolge etwa 8—10 % der Totalreduktion auch noch nach der Gärung sich vorfindet. (Bei meiner ersten Methode sind es 25 %). Hieraus ergibt sich auch, dass andere jodbindenden Stoffe nicht in Betracht kommen.

Schliesslich sei hinzugefügt, dass das hier erörterte Verfahren auch für die Bestimmung grösserer Zuckermengen (bis **10 mg**) ausgearbeitet worden ist¹⁾. Man benutzt hierzu 16,5 ccm Kupferlösung und 38,5 ccm Kaliumchlorid-Lösung, also insgesamt 55 ccm, kocht 3 Minuten, und titriert nach Abkühlung mit der n/100 bzw. n/10 Jodlösung. Der Gummischlauchverschluss usw. wird natürlich auch hier angewendet. Die verbrauchten ccm Jodlösung dividiert durch 2,70 ergeben die mg Zucker; zur vollständigen Entfärbung sind 10 mg Zucker erforderlich. Zur Bestimmung des Blutzuckers verdünnt man das Blut (2—5—10 g) mit Wasser auf 50—100 ccm, enteiweisst mittelst Eisenfällung und bringt 38,5 ccm des Filtrates in den Kochkolben, der hier ein **100 ccm-Kölbchen** ist. Nach Zusatz von 16,5 ccm Kupferlösung und 11,5 g Kaliumchlorid ist die Lösung zur Zuckerbestimmung fertig. Auch dieses Verfahren ist bequem; doch hat sich die Mikromethode so vorzüglich bewährt, dass man für praktische Zwecke kaum mehr erreichen kann, als auch sie schon leistet. Dagegen ist das letzte Verfahren für die Harnzuckerbestimmung empfehlenswert, obwohl ich glaube, dass man auch hier mit der Mikromethode gut zurecht kommen kann, wenn man über eine Pipette von 0,05—0,10 ccm verfügt.

Kapitel III.

Der physiologische Blutzuckergehalt bei den Tieren.

Unter „Blutzuckergehalt“ wird hier die Gesamtreduktion verstanden; erst in einem folgenden Kapitel sollen die verschiedenen reduzierenden Stoffe und ihr Verhältnis zur Gesamtreduktion besprochen werden. Diese Gesamtreduktion

¹⁾ Das Verfahren wird in der Biochem. Zeitschr. veröffentlicht werden.

ist, ebenso wie der Traubenzuckergehalt selbst, keine konstante Grösse, und ihre Variationsbreite ist es, die zunächst hier zu erörtern ist. Die Besprechung der Ursachen dieser physiologischen Schwankungen wird gleichfalls einem folgenden Kapitel vorbehalten.

A. Säugetiere.

1. Mensch. Die älteren Angaben über die Gesamtreduktion des Menschenblutes weichen untereinander weit ab, von 0,05% bis 0,33%; man muss Liefmann und Stern³⁾ beistimmen, dass „es befremdend erscheinen muss, wie wenig Sicheres über den Blutzucker — selbst unter normalen Verhältnissen bekannt ist“. Allerdings ist diesem Mangel, u. a. durch die Arbeit von Liefmann und Stern selbst neuerdings wesentlich abgeholfen. Die betreffenden Ergebnisse sind in der folgenden Tafel zusammengestellt.

Verfasser:	Zuckergehalt in %:	Methodik:	Zahl der Bestimmungen
Naunyn ¹⁾	0,07—0,10	Abeles	4
Klemperer ²⁾	0,08—0,11	—	—
Liefmann und Stern ³⁾	0,07—0,11	Knapp	20
Hollinger ⁴⁾	0,07—0,10	Knapp	10
Bang ⁵⁾	0,10—0,11	Mikromethode	3
Leire ⁶⁾	0,06—0,11	Mikromethode	17
Frank ⁷⁾	0,08—0,11	Bertrand	15

Liefmann und Stern haben als Durchschnittswert von 20 Bestimmungen an 18 Personen 0,09% gefunden. Sie fassen, ohne beweisende Gründe dafür anzugeben, schon einen Gehalt von 0,11% als Hyperglykämie auf. Hollingers Durchschnittswert ist 0,08%, Leire fand in 17 Bestimmungen an verschiedenen Individuen 0,06% (1mal), 0,07% (2mal), 0,08% (3mal), 0,09% (1mal), 0,10% (4mal) und 0,11% (6mal), im Durchschnitt 0,09%. Ich fand 2mal 0,10% und 1mal 0,11%.

Aus dem Angeführten geht hervor, dass die physiologische Variationsbreite der Totalreduktion beim Menschenblut zwischen 0,07% und 0,11% liegt und der Durchschnitt 0,09% beträgt; ein Zuckergehalt von 0,12% ist als Hyperglykämie anzusprechen.

2. Kaninchen. Über den Blutzuckergehalt des Kaninchens liegt aus älterer und neuerer Zeit ein grosses Untersuchungsmaterial vor. Indem ich auf das oben (S. 17) angeführte verweise, möchte ich hier nur zwei Versuchs-

¹⁾ Naunyn, Diabetes mellitus 2. Aufl. 1906. S. 190. Siehe auch Nothnagels Handbuch 1899. S. 427. (0,08% — 0,09%).

²⁾ Cit. nach Naunyn.

³⁾ Liefmann und Stern, Bioch. Zeitschr. 1. 299. 1906.

⁴⁾ Hollinger, Biochem. Zeitschr. 17. 1. 1909. vgl. auch Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92. 217. 1908. (0,08% — 0,10%).

⁵⁾ Unveröffentlichte Untersuchung.

⁶⁾ Unveröffentlichte Untersuchung.

⁷⁾ Frank, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 70. 129. 1910—1911.

reihen anführen. Oppler und Rona (l. c.) fanden durch Polarisation in 10 Versuchen 0,08% bis 0,13%, und zwar 0,08% (3mal), 0,09% (2mal), 0,10% (1mal), 0,12% (3mal) und 0,13% (1mal). Ich selbst fand bei fortlaufender Untersuchung an 40 Kaninchen (davon einige 2—3mal) 0,08% (6mal), 0,09% (10mal), 0,10% (7mal), 0,11% (10mal), 0,12% (3mal) und 0,13% (3mal). Der Durchschnittswert ist nach Oppler und Rona **0,10%**; auch meine nach der Mikromethode angestellten Ermittlungen ergaben denselben Wert. Für die Beurteilung der verschiedenen reduzierenden Stoffe im Kaninchenblut soll hier weiter erwähnt werden, dass Andersson und Erlandsen (l. c.) mit Hilfe meiner älteren Methode **0,12%** als Durchschnittswert von 20 Bestimmungen an verschiedenen Kaninchen gefunden haben. Der durchschnittliche Blutzuckergehalt des Kaninchens kann nach dem angeführten zu **0,10%** geschätzt werden, mit einer Variationsbreite von 0,08 bis 0,13%; der letzte Wert kommt selten vor. Ein Blutzuckergehalt von **0,14%** ist als Hyperglykämie zu bezeichnen.

3. Hund. Der Hund ist, nächst dem Kaninchen, das meistgebrauchte Versuchstier; schon deshalb ist es wichtig, seinen Blutzuckergehalt zu kennen. Von älteren Untersuchungen führe ich an, dass Otto¹⁾ von **0,13%** bis **0,21%**, im Durchschnitt **0,16%** (14 Bestimmungen), gefunden hat; Seegen²⁾ fand ebenfalls bei 14 Untersuchungen 0,11%—0,23%, im Durchschnitt **0,14%**, Abderhalden³⁾ **0,07%** und **0,11%**. In neueren Versuchsreihen ermittelten Michaelis und Rona⁴⁾ in 20 Bestimmungen von **0,10%** bis **0,22%**, durchschnittlich **0,17%** (Polarisation), de Meyer⁵⁾ (nach Bertraud) in 18 Bestimmungen **0,04%**—**0,19%**, oder im Durchschnitt **0,10%**, Takahashi (l. c. in 12 Bestimmungen von **0,08%**—**0,19%**, im Durchschnitt **0,12%** (Polarisation z. T. auch Reduktion nach Bertrand, Pavy und Bang), Rinderspacher⁶⁾ **0,09%**—**0,12%** (5 Versuche), durchschnittlich **0,10%**, Roth⁷⁾ **0,09%**—**0,12%**.

Diese Analysen liefern das übereinstimmende Ergebnis, dass man von einem bestimmten Durchschnittswert des Blutzuckers beim Hunde nicht sprechen kann, denn die physiologischen Schwankungen betragen über 100%. Die Variationsbreite liegt zwischen **0,08%** und **0,22%**, und erst ein Blutzuckergehalt von über 0,22% ist als Hyperglykämie zu bezeichnen. Deshalb erscheint der Hund zur Untersuchung der Hyperglykämie wenig geeignet. Steigt z. B. bei einer bestimmten Versuchsanordnung der Blutzuckergehalt von 0,08%—0,20%, so liegt das noch innerhalb physiologischer Schwankungen und es ist mit Beziehung auf den gesetzten experimentellen Eingriff un-

¹⁾ Otto, Pflügers Arch. **35**. 467. 1885.

²⁾ Seegen, Pflügers Arch. **34**. 388. 1884.

³⁾ Abderhalden, Zeitsch. f. physiol. Chemie. **25**. 65. 1898.

⁴⁾ Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. **18**. 375. 1909.

⁵⁾ de Meyer, Sécrétion interne du Pancreas. Liege. 1910.

⁶⁾ Rinderspacher, Biochem. Zeitschr. **27**. 61. 1910.

⁷⁾ Roth, Biochem. Zeitschr. **43**. 10. 1912.

möglich zu entscheiden, ob die Zunahme post oder propter hoc erfolgt ist, zumal die Ursachen der physiologischen Variation unbekannt sind. Allerdings bleibt die Möglichkeit, dass die angeführten Analysen unrichtige Werte aufweisen. Fortgesetzte Untersuchungen über den physiologischen Blutzuckergehalt des Hundes sind also wünschenswert.

4. Rind. Für das Rind und die meisten übrigen gewöhnlichen Säugetiere liegen recht spärliche Bestimmungen vor, vermutlich weil das Blut wegen der Glykolyse unmittelbar nach dem Aderlass verarbeitet werden muss, was aus äusseren Gründen beschwerlich ist. Seegen hat durch Polarisation Gärung und Reduktion **0,08 %** gefunden; Abderhalden (l. c.) fand in zwei Versuchen **0,07 %**. Lyttkens und Sandgren¹⁾ (nach Bang) in drei Versuchen 0,10 %, 0,13 % und 0,15 %, durchschnittlich **0,13 %**; Pavy²⁾ **0,06 %** bis **0,10 %**. Der Durchschnittswert dürfte also etwa **0,08 %** sein.

5. Pferd. Schon 1856 fand Chauveau (l. c.) für das Pferdeblut Werte, die noch heute aufrecht erhalten werden können, nämlich **0,07 %—0,09 %**. Abderhaldens Werte sind **0,05 %** und **0,09 %**; Oppler (l. c.) ermittelte in einem Versuch (20 Minuten nach dem Aderlass) **0,06 %**. Lyttkens und Sandgren fanden im Durchschnitt **0,13 %**. Der allgemeine Durchschnittswert dürfte etwa **0,08 %** sein, also derselbe, den schon Chauveau angegeben hatte.

6. Schwein. Nach Abderhalden enthält das Blut 0,07 % Zucker. (ein Versuch); Lyttkens und Sandgren fanden 0,13 %.

7. Ziege. Abderhalden: 0,08 % (1 Analyse).

8. Schaf. Abderhalden: 0,07 % (2 Versuche); Lyttkens und Sandgren: 0,10 %.

9. Katze. Abderhalden fand in einer Analyse 0,09 %; Rona und Takahashi³⁾ ermittelten in 4 Versuchen von 0,15 % bis 0,36 %, (durchschnittlich **0,28 %**) durch Polarisation, was sicher zu hoch ist (Fesselungsdiabetes?). Boehm und Hoffmann (l. c.) fanden als Durchschnitt von 26 Versuchen **0,15 %** mit einer Variationsbreite von 0,11 % bis 0,31 %, Pavy⁴⁾ als Durchschnitt von 6 Versuchen **0,09 %**. Das Blut der Raubtiere scheint also vielleicht etwas zuckerreicher zu sein als bei anderen Tieren.

B. Vögel.

Über dem Blutzuckergehalt der Vögel liegen nur wenige Untersuchungen vor. Weintraud⁵⁾ teilt einige Analysen — teilweise denselben Vogel betreffend — über den Zuckergehalt des Entenblutes mit: 7 Versuche ergaben 0,12 %—0,20 %, durchschnittlich **0,16 %** Blutzucker. Kautzsch⁶⁾ fand

¹⁾ Lyttkens und Sandgren, Bioch. Zeitschr. **36**. 261. 1911.

²⁾ Pavy, Physiology of the carbohydrates.

³⁾ Rona und Takahashi, Biochem. Zeitschr. **30**. 99. 1911.

⁴⁾ Pavy, Journ. of Physiol. **24**. 479. 1899.

⁵⁾ Weintraud, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **34**. 303. 1894.

⁶⁾ Kautzsch, Ebenda. **37**. 274. 1896.

bei Bestimmungen an 19 Enten Werte von 0,12 % bis 0,18 %, im Durchschnitt **0,15 %**.

Versuche an Gänseblut ergaben Werte von 0,12 %—0,16 %, durchschnittlich **0,15 %**. Die Durchschnittswerte sind also für Ente und Gans dieselben und stimmen mit dem des Hundebutes überein, doch ist die Variationsbreite hier bei den Vögeln nicht so gross wie beim Hunde.

Saito und Katayama¹⁾ haben in 9 Versuchen polarimetrisch und titrimetrisch den Blutzuckergehalt des Huhns zu 0,20 % (0,19—0,25) bestimmt, Cl. Bernard gab 0,14 % an.

An einem eingefangenen Raben fand ich mittels der Mikromethode **0,27 %**. (Starke Erregung!)

Man ist also zu der Folgerung berechtigt, dass die Vögel einen höheren — sogar wesentlich höheren — Blutzuckergehalt besitzen als die Säugetiere, was man übrigens in Anbetracht ihres lebhafteren Stoffwechsels erwarten konnte.

C. Amphibien.

Analysen über den Blutzuckergehalt des Froschblutes hat Loewit²⁾ mitgeteilt. Nach meiner ersten Methode fand er bei Winterfröschen durchschnittlich **0,54 %**, bei Frühlungsfröschen **0,81 %** Zucker. Diese Werte sind aber sehr unwahrscheinlich, da bekanntlich der Stoffwechsel des Winterfrosches sehr träge ist, und es auch seit Schiff (1850) bekannt ist, dass die Leber von Winterfröschen keinen Zucker bildet, obwohl sie glykogenreich ist. Meine Versuche haben denn auch ein ganz anderes Ergebnis geliefert. Mittelst der Mikromethode ergab sich bei Winterfröschen, die im Keller gelebt hatten, im Herzblut nur **0,02 %—0,03 %** Zucker, und nachdem die Frösche einige Tage bei Zimmertemperatur gelebt hatten, stieg der Zuckergehalt auf **0,04 %—0,05 %**. Im Monat Mai zeigten frisch eingefangene *Rana temporaria* **0,04 %** Blutzucker, im Monat August ebenfalls **0,04 %—0,05 %**. Dieselben Ziffern zeigte jetzt auch *Rana esculenta*.

Die Mikromethode hat es ermöglicht, den Blutzucker bei verschiedenen anderen Tieren zu untersuchen, bei denen das nach den früheren Methoden aussichtslos war.

D. Reptilien.

Lacerta viridis. Blut aus dem Herzen 1. **0,14 %**, 2. **0,14 %** und **0,13 %**. Das Blut wurde am 20. November untersucht, die Tiere lebten bei Zimmertemperatur. Die Konstatierung des recht hohen Blutzuckergehaltes bei diesen lebendigen Tierchen ist interessant.

¹⁾ Saito und Katayama, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 32. 231. 1901.

²⁾ Loewit, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 60. 1. 1909.

E. Fische.

Karpfen 0,12 %. Blut aus Sinus venosus; das Tier ist asphyktisch.

Aal 1. 0,08 %, 2. 0,09 %. Blut aus Sinus venosus, das Tier war nicht asphyktisch. Die Fische lebten bei etwa 4–6° C.

F. Insekten.

Untersucht wurden *Dytiscus circumcinctus* und *Dytiscus latissimus*; die Tiere wurden gefüttert und lebten bei Zimmertemperatur. Das Blut aus der Aorta ergab bei *Dytiscus circumcinctus*: 1. 0,15 % und 2. 0,12 %, 3. 0,11 %, 4. 0,11 %, 5. 0,11 %, bei *Dytiscus latissimus* 0,11 %. Das Insektenblut enthält also auch Traubenzucker und sein Gehalt daran ist ungefähr der gleiche wie bei den Säugetieren.

Ferner wurden Äschnalarven untersucht. Die Tiere lebten bei Zimmertemperatur; im Blut aus der Körperhöhle wurden 1. 0,05 %, 2. 0,08 % gefunden. Bei diesen Larven kommuniziert das Blut direkt mit der übrigen Körperflüssigkeit. Diese Tiere — *Dytiscus* und Äschnalarven — lebten in einem Aquarium und wurden gefüttert.

G. Dekapoden.

Krebse. Bei *Astacus fluviatilis* wurden im Blut aus dem Herzen nur 0,01 % Zucker in zwei Versuchen gefunden. Die Tiere lebten bei etwa + 4°. Nachdem der Flusskrebs einige Tage bei + 18° gelebt hatte, stieg der Zuckergehalt auf 0,06 % (ein Versuch).

H. Zephalopoden.

Bei *Octopus vulgaris* fanden Bierry und Giaja¹⁾ 0,032 % Zucker.

I. Mollusken.

Lamellibranchiaten. Im Blut aus dem Herzen von *Anodonta latifera*, die bei etwa + 4° lebten, fand sich 0,01 % und 0,02 % Zucker. Nach Erwärmen auf Zimmertemperatur blieb der Blutzuckerwert unverändert 0,02 % (Versuch Nr. 3).

Ich stelle schliesslich die Ergebnisse der Blutzuckerbestimmungen in der Entwicklungsreihe des Tierreiches zusammen; sind sie zwar noch recht lückenhaft, so gewähren sie immerhin einen Überblick, der auch durch fortgesetzte Untersuchungen kaum erschüttert werden dürfte.

¹⁾ Bierry und Giaja, C. r. soc. biol. 1909. 1. 579.

Säugetiere.

Mensch	0,09 ‰
Rind	0,08 ‰
Pferd	0,08 ‰
Schaf	0,07 ‰
Ziege	0,08 ‰
Schwein	0,07 ‰
Kaninchen	0,10 ‰
Meerschweinchen ¹⁾	0,12 ‰
Hund	0,16 ‰ (?)
Katze	0,15 ‰ (?)
Murmeltier ²⁾	0,17 ‰
Murmeltier im Winterschlaf ²⁾	0,02 ‰

Vögel.

Ente	0,15 ‰
Gans	0,15 ‰
Huhn	0,20 ‰
Rabe	0,27 ‰

Reptilien.

Salamander (<i>Lacerta viridis</i>)	0,14 ‰
---------------------------------------	--------

Amphibien.

Frosch (<i>Rana esculenta</i> und <i>R. temporaria</i>)	{ 0,029 ‰ Winterfrosch.	
	{ 0,044 ‰ „ nach Aufenthalt bei 18°.	
	{ 0,04 ‰ (Frühjahr und Herbst).	

Fische.

Karpfen (<i>Cyprinus carpio</i>)	0,12 ‰
Aal (<i>Anguilla anguilla</i>)	0,09 ‰

Insekten.

Dytiscus latissimus	0,11 ‰
Dytiscus circumcinctus	0,12 ‰
Äschnalarven	0,07 ‰

Kruster.

Astacus fluviatilis (Winter) Spuren bis 0,01 ‰, nach Aufenthalt bei 18°
gefüttert 0,06 ‰.

¹⁾ Bang (zwei Versuche).

²⁾ Dubois, C. r. soc. biol. 46. 219. 1896.

Zephalopoden.

Octopus vulgaris 0,03%

Mollusken.

Lamellibranchiata. Anodonta latifera. Spuren (0,01%, 0,02%).

Aus dieser Übersicht geht hervor, dass die Vögel den höchsten Blutzuckergehalt besitzen. Die Reptilien — sofern man die Befunde verallgemeinern darf — kommen den Vögeln nahe, ebenso die Insekten. Das Blut der Säugetiere und Fische enthält einen etwas geringeren Zuckergehalt. Doch sind die Unterschiede zwischen allen diesen Tierklassen nur unbedeutend. Einen weit geringeren Zuckergehalt weisen die Amphibien auf, wenn auch andererseits anzunehmen ist, dass sie während der warmen Jahreszeit einen höheren Zuckergehalt besitzen werden. Dasselbe dürfte auch für die Kruster gelten, deren Blut in der Kälte nur Spuren von Zucker enthält. Dasselbe ist bei den Mollusken der Fall.

Die Übersicht lehrt weiter, dass zwischen warm- und kaltblütigen Tieren keine grundsätzlichen Unterschiede in Beziehung auf den Blutzucker obwalten. Es ist hierfür charakteristisch, dass die Fische in der Kälte einen hohen Zuckergehalt, die Frösche nur einen ganz geringen aufweisen, obwohl sie beide kaltblütig sind.

Alle diese Ergebnisse sind natürlich nur als vorläufige anzusehen und sie laden zur Fortsetzung der betreffenden Untersuchungen ein.

Kapitel IV.

Die reduzierenden Stoffe des Blutes.

Als erster hat J. Otto¹⁾ 1885 darauf hingewiesen, dass das Blut ausser Traubenzucker noch andere reduzierende Stoffe enthalten muss, da die vergorene Blutzuckerlösung dauernd reduzierende Eigenschaften beibehält. Eine ähnliche Beobachtung hatte zwar schon früher Seegen (l. c.) gemacht, Otto aber erst bestimmte in zahlreichen Versuchen das quantitative Verhältnis zwischen dem Traubenzucker und den übrigen reduzierenden Stoffen, deren Wirkung kurzweg als „Restreduktion“ bezeichnet werden kann. So fand Otto für Hundeblood als Durchschnitt von 14 Bestimmungen vor der Gärung 0,16% und nach derselben 0,03% reduzierende Stoffe, ausgedrückt als Traubenzucker. Seegen²⁾ kam bei der Nachprüfung von Ottos Versuchen zu dem

¹⁾ Otto, Pflügers Arch. 35. 467. 1885.

²⁾ Seegen, Pflügers Arch. 37. 369. 1885.

Ergebnis, dass das Vorkommen der Restreduktion auf unvollendeter Gärung beruhe und auch Schenk¹⁾ sprach sich gegen Ottos Ergebnisse aus und erwähnte besonders unveröffentlichte Versuche von Gürber, der nach der Vergärung des Blutzuckers keine Spur reduzierender Substanzen auffinden konnte. Später wurde die Frage von Andersson²⁾ wieder aufgenommen, und er konnte die Befunde Ottos bestätigen. Andererseits verteidigen andere Forscher auch heute noch die entgegengesetzte Auffassung.

Wie schon erwähnt, ist für diese Widersprüche die angewendete Methode verantwortlich. Nach den Methoden von Knapp und Bang I werden sämtliche reduzierenden Stoffe bestimmt, (nach Bang I wohl sogar noch etwas mehr als nach Knapp), nach Fehling-Allihn und Bertrand ermittelt man dagegen nur das ausgeschiedene Oxydul und nicht das in Lösung gebliebene. Sehr bezeichnend ist hierfür die Vergleichung von Ottos und Takahashis (l. c.) Befunden bei Hundeblut. Otto fand mit Knappscher Lösung 0,16% Totalreduktion und 0,13% Traubenzucker, Takahashi nach meiner ersten Methode ebenfalls durchschnittlich 0,16%, durch Polarisierung (und Reduktion nach Bertrand) aber 0,12%; (in einigen Versuchen fand er übrigens auch nach meinem ersten Verfahren nach der Gärung keine Reduktion). Ferner fand Otto für Kaninchenblut 0,12% vor und 0,023% nach der Gärung, Andersson 0,12% bzw. 0,03%. Beider Autoren Werte sind der Durchschnitt von je 10 Versuchen. Für Menschenblut ergab sich nach Otto in einem Versuch 0,15%, und nach der Gärung 0,03%.

Die Übereinstimmung von Ottos Ergebnissen mit denen Takahashis und Anderssons ergibt unzweideutig, dass die Befunde keineswegs durch eine unvollständige Vergärung erklärt werden können. Dafür spricht weiter, dass ähnliche Versuche unter Benützung einer anderen Zuckerbestimmungsmethode andere Werte lieferten. So fand sich z. B. bei Verwendung meiner neuen Reduktionsmethode (nicht der Mikromethode) für Kaninchenblut in einem Versuch 0,16% vor und 0,014% nach der Gärung³⁾, oder 9% Restreduktion gegen 25% in Anderssons Versuchen. Wenn eine unvollständige Vergärung vorläge, müsste man nach den verschiedenen Methoden dieselbe Restreduktion finden, und da dies nicht der Fall ist, so müssen andere Stoffe vorkommen, die bei Anwendung der einen Methode stärker reduzierend wirken als bei der anderen. Wie ich nochmals hervorhebe, bestimmen auch die übrigen Reduktionsmethoden (Allihn, Bertrand u. a.) ausser dem Traubenzucker noch mehr. Wie gross aber dies „etwas“ gegebenen Falles ist, lässt sich nicht immer sagen.

Das Blut enthält ausser dem Traubenzucker noch folgende reduzierenden und z. T. polarisierenden Stoffe: 1. Harnsäure und Kreatinin sind

¹⁾ Schenk, Pflügers Archiv, 57. 567. 1894.

²⁾ Andersson, Biochem. Zeitschr. 12. 1. 1908.

³⁾ Hyperglykämie!

normale reduzierende Blutbestandteile, ebenso Urochrom; ihre Menge ist aber so gering, dass sie vernachlässigt werden können. 2. Glykuronsäure bzw. ihre Ester sind nach P. Mayer¹⁾ konstante Blutbestandteile. Das Blut des Rindes, des Hundes und Kaninchens ist nach der Gärung linksdrehend, bisweilen sogar sehr stark; andererseits aber freilich auch zuweilen optisch inaktiv (Mayer, Michaelis und Rona). Mayer hat einmal ein Rinderblut untersucht, das vor der Gärung eine normale Reduktion ohne irgend welche Drehung aufwies. Nach Mayer kommt die Glykuronsäure nur ausnahmsweise als freie Säure vor, gewöhnlich als Ester. 3. Nach Mayer und Lépine²⁾ soll das Blut Spuren von Pentosen enthalten. 4. Isomaltose haben Pavy und Siau³⁾ als Osazon vom Schmelzpunkt 157° nachgewiesen. Nach Mayer soll eine Verwechslung mit Glykuronsäureverbindungen vorliegen. 5. Maltose ist nach Lépine⁴⁾ sehr oft im Blute vorhanden; doch konnte ich im Harn nach Adrenalinvergiftung bei Kaninchen nach Neubergs Methode keine Maltose nachweisen. 6. Fruktose ist von Neuberg und Strauss⁵⁾ einwandfrei im Diabetikerblut nachgewiesen. Nach Lépine⁴⁾ soll sie möglicherweise auch im normalen Blut vorkommen. Das Blutextrakt des Hundes polarisierte einmal links (vergleiche jedoch Mayers Angaben über die linksdrehenden Glykuronsäureverbindungen). 7. Glykogen kommt normal in geringer Menge im Blute vor (nach Huppert⁶⁾ 4—25 mg in 1 Liter Blut), allerdings kaum frei, sondern in den Leukozyten.

Alle diese Stoffe spielen aber für die Restreduktion — im Gegensatz zu ihrer Bedeutung für die Polarisierung — nur eine sehr unbedeutende Rolle. Die Restreduktion umfasst vielmehr in erster Linie Stoffe, die dem Traubenzucker sehr nahe stehen müssen. Vor solchen hat man vor allem an 8. Dextrin zu denken. Schon Magendie⁷⁾ fand 1846, dass nach stärkereicher Nahrung im Blute nicht nur Zucker sondern auch Dextrin enthalten ist. Figuier⁸⁾ und Sanson⁹⁾ stellten fest, dass im Portablut ein Stoff vorkommt, der an sich nicht gärungsfähig ist, diese Eigenschaft aber durch Fermente oder Kochen mit Säuren erlangt. Naunyn¹⁰⁾ berichtet, dass im Portablut nach Stärkefütterung Dextrin enthalten ist, das durch Speichel in Zucker übergeht. Lépine¹¹⁾ fand, dass auch Invertin eine Diastatisierung

¹⁾ Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **32**. 518. 1901.

²⁾ Lépine, Revue scientifique **49**, No. 21. 1911.

³⁾ Pavy und Siau, Journ. of Physiol. **26**. 3. 1901.

⁴⁾ Lépine, Le Diabète sucré. S. 65.

⁵⁾ Neuberg und Strauss, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **36**. 227. 1902.

⁶⁾ Huppert, Zentralbl. f. Physiol. 1882. S. 394.

⁷⁾ Magendie, C. r. de l'acad. des scienc. **23**. 189. 1846.

⁸⁾ Figuier, Ebenda. **45**. Nr. 4. 1857.

⁹⁾ Sanson, Ebenda. **44**. 26. und **45**. 343. 1857.

¹⁰⁾ Naunyn, Arch. f. experim. Path. und Pharm. **3**. 85. 1874.

¹¹⁾ Lépine, Le Diabète sucré. S. 65.

bewirkt; doch war die Reduktion nach dem Kochen mit Säuren grösser als nach der Hydrolyse mittelst Invertin. Das ist auch sehr plausibel, da die gepaarten Glykuronsäureverbindungen nicht durch Enzyme gespalten werden. Man hat demnach Grund anzunehmen, dass das Blut Dextrine enthält, die wahrscheinlich nach meiner ersten Methode direkt bestimmt werden. Frank und Bretschneider¹⁾ fanden nach Bertrands Methode für Blutkörperchen erst nach erfolgter Säure-Hydrolyse Zuckerwerte, die mit den von Lyttkens und Sandgren²⁾ nach meinem ersten Verfahren direkt gefundenen übereinstimmten. Der hydrolysierte Zucker war vollständig vergärb. Hierdurch gewinnen die Befunde Anderssons³⁾ an Interesse, denen zufolge bei Hyperglykämie nach Aderlass die Restreduktion (nach meinem ersten Verfahren) in demselben Verhältnis wie der Traubenzucker ansteigt. Otto (l. c.) fand sogar, dass die Restreduktion bei Hyperglykämie noch stärker als der Zucker selbst ansteigt. Nach meinem ersten Verfahren erhält man auch nach der Säurehydrolyse eine grössere Reduktion als vorher, doch ist der Unterschied geringer als bei den übrigen Reduktionsmethoden.

Ausser den dextrinartigen Körpern hat man zur Deutung der Restreduktion zu berücksichtigen, dass ein Teil des Zuckers mit anderen Körpern verbunden vorkommen kann. Solche Verbindungen sollen 9. Jekorin und 10. Lezithinglykose darstellen, die gewöhnlich, aber mit Unrecht, als identisch bezeichnet werden, obwohl das Jekorin im Gegensatz zur Lezithinglykose Schwefel und Natrium enthält. Jacobsen⁴⁾ fand im Blut eine ätherlösliche reduzierende Substanz, die in ihren Eigenschaften mit Drechsels Jekorin übereinstimmte und wie dieses bei der Behandlung mit Schwefelsäure Glykose lieferte. Nach Henriques⁵⁾ soll sie sogar in grösserer Menge als die freie Glykose vorkommen. Erinnert man sich jedoch, dass nach Bing⁶⁾ eine alkoholische Lösung von Glykose und Lezithin beim Eindampfen Lezithinglykose bildete, die aber keine konstante Zusammensetzung besass, was auch P. Mayer⁷⁾ bestätigte, so wird man nicht zweifeln, dass die sogenannte Lezithinglykose ein Kunstprodukt ist, das erst bei dem Abdampfen des Alkoholextraktes aus Blut gebildet wird und demnach nicht präformiert im Blute vorkommt. Im übrigen bilden Zucker und Lezithin überhaupt keine chemische Verbindung sondern nur Additionsprodukte von wechselnder Zusammensetzung. Das Jekorin selbst ist aller Wahrscheinlichkeit nach gleichfalls ein Kunstprodukt, das nicht berücksichtigt zu werden braucht.

¹⁾ Frank und Bretschneider, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 76. 226. 1912.

²⁾ Lyttgens und Sandgren, Biochem. Zeitschr. 26. 382. 1910.

³⁾ Andersson, Ebenda. 12. 1. 1908.

⁴⁾ Jacobsen, Scand. Arch. f. Physiol. 6. 262. 1895.

⁵⁾ Henriques, Zeitschr. f. physiol. Chemie 23. 244. 1897.

⁶⁾ Bing, Scand. Arch. f. Physiol. 9. 511. 1898.

⁷⁾ P. Mayer, Biochem. Zeitschr. 4. 545. 1907.

Aber auch von all diesem abgesehen, bleibt die Möglichkeit, dass 11. ein Teil des Zuckers mit anderen Blutbestandteilen z. B. den Eiweisskörpern verbunden sein kann, eine Möglichkeit, die insbesondere von Lépine verteidigt worden ist. Dieser Auffassung entgegen zeigte jedoch Asher¹⁾, dass der ganze Blutzucker dialysierbar ist. Nach Lépine und Boulud²⁾ beweisen aber Ashers Versuche nichts, da bei der Dialyse eben der gebundene Zucker abgespalten wird. Z. B. enthielt in einem Versuche das Blut eines Hundes 0,14% Zucker (direkt bestimmt), nach mehrstündiger Dialyse waren 0,03% in das Dialysat übergegangen, dagegen aber 0,13% zurückgeblieben, also zusammen 0,02% mehr als ursprünglich gefunden worden waren. Andererseits sprechen Versuche von Michaelis und Rona³⁾ gegen Lépine; bei diesen wurde das Blutserum nicht gegen Wasser oder Salzlösung, sondern gegen Zuckerlösungen von verschiedener Konzentration dialysiert und durch diese osmotische Kompensationsmethode die Grenzlösung ermittelt, bei der der Zuckergehalt nach der Dialyse unverändert geblieben war. Die nach diesem Verfahren gewonnenen Zuckerwerte stimmten genau mit den direkt ermittelten Werten für den Blutzuckergehalt überein. Die Versuchsergebnisse der verschiedenen Forscher stehen einander also scharf gegenüber und es ist schwer zu sagen, wer Recht hat. Dass die Glykolyse von den Verfassern berücksichtigt wurde, braucht nicht ausdrücklich bemerkt zu werden, dagegen ist zu beachten, dass Michaelis und Rona den Zucker polarimetrisch, Lépine und Boulud aber titrimetrisch bestimmten. Es ist möglich, dass diese Methoden nicht gleichwertig sind, um so mehr, als, wie oben erwiesen, keine einzige Methode den Traubenzucker allein exakt zu bestimmen gestattet. Bei solch kleinen Differenzen wie z. B. in Lépinés Versuchen, macht sich diese Fehlerquelle empfindlich geltend. Hierzu kommt noch ein wesentlicher Punkt: zwischen dem als Komplexbestandteil anderer Moleküle auftretenden Zucker und den Polysacchariden wird nicht scharf unterschieden. Eine im Eiweissmoleküle vorkommende Zuckergruppe verhält sich vielleicht, ja sogar wahrscheinlich, anders als ein nicht reduzierendes Dextrin. Letzteres wird z. B. durch Enzyme gespalten, was für die Eiweiss-Glykose nicht der Fall zu sein braucht; hingegen könnte eine dissoziierbare Zucker-Eiweissverbindung sehr wohl bei der Dialyse gespalten werden, ein Dextrin aber nicht, und andererseits dürften beide durch Hydrolyse in freie Glykose umgebildet werden. Derart können beide nicht direkt durch Reduktion nachgewiesen werden, wohl aber nach Hydrolyse. Dieser nicht direkt nachweisbare Zucker wird von Lépine als „sucre virtuel“ bezeichnet; er umfasst also sowohl den an andere Gruppen gebundenen Zucker wie die Dextrine, Glykuronsäureverbindungen usw. Nach Lépine kann das

¹⁾ Asher, Centralbl. f. Physiol. **19**. 449. 1905.

²⁾ Cit. nach Lépine, Le Diabète sucré. S. 75.

³⁾ Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. **14**. 476. 1908.

Blut an „sucre virtuel“ mehr als die doppelte Menge des freien Traubenzuckers enthalten. Das normale Hundeblood soll nach Lépine¹⁾ 70 % des freien Zuckers als virtuellen Zucker enthalten.

Nach Pavy²⁾ liefert das Blut nach Hydrolyse mit Mineralsäuren höhere Werte als ursprünglich. Bei 12 Versuchen an Kaninchen war die ursprüngliche Reduktion durchschnittlich 0,11 %, nach Hydrolyse aber 0,15 %, bei 6 Katzen 0,09 % bzw. 0,11 %.

Der „virtuelle“ Zucker soll nach Lépine eine wichtige Rolle spielen; es ist deshalb zu bedauern, dass er nicht schärfer definiert worden ist. Beim Lesen von Lépine's Arbeiten erhält man bald den Eindruck, als ob er unter sucre virtuel den gebundenen Zucker verstände, bald aber auch als ob darunter die nicht direkt reduzierenden Zuckerarten verstanden würden. Deshalb werden auch die Arbeiten Lépine's nicht in dem Masse berücksichtigt, wie sie es, ihren interessanten Ergebnissen nach, verdienten. Man weiss eben nicht, was er eigentlich unter dem „sucre virtuel“ versteht. Ein Teil des virtuellen Zuckers wird nach Lépine schon beim Stehen des Blutes frei, etwas mehr noch bekommt man durch Diastasen, die ganze Menge aber erst durch Inversion mit Mineralsäuren, am besten Flusssäure.

Fassen wir die Ergebnisse dieses Kapitels zusammen, so müssen wir als sicher erwiesen anerkennen, dass das Blut ausser Traubenzucker in kleiner Menge andere direkt reduzierende und polarisierende Stoffe enthält. Ausserdem kommen — bisweilen in reichlicher Menge — andere Zuckerarten vor, die nach den meisten Methoden, ausgenommen mein erstes Verfahren, nicht direkt, sondern erst nach der Hydrolyse und Vergärung nachgewiesen werden können. Wieweit ein Teil des Traubenzuckers als Komplexbestandteil, mit anderen Stoffen verbunden, in nicht direkt nachweisbarer Form vorkommt, ist nicht exakt festgestellt, ja vielleicht zweifelhaft.

Kapitel V.

Die Verteilung der reduzierenden Stoffe im Blut.

Wir haben hier eigentlich nur zu fragen, wieweit auch die Blutkörperchen Traubenzucker oder reduzierende Stoffe enthalten, denn dass diese im Plasma vorkommen, wird von niemand bezweifelt. Erst wenn diese Frage entschieden ist, hätte man weiter die quantitative Verteilung über Plasma und Blutkörperchen festzustellen. Augenblicklich liegt aber die Sache so,

¹⁾ Lépine, *Revue scientifique* 49. Nr. 21. 1911.

²⁾ Pavy, *Journ. of Physiol.* 24. 479. 1899.

dass man sich nur mit den quantitativen Verhältnissen beschäftigt hat, während der qualitative Nachweis noch gar nicht geliefert worden ist. Das ist um so merkwürdiger als die Anschauungen über das Vorkommen des Traubenzuckers in den Blutkörperchen sehr geteilt sind. Einige Autoren haben die gleiche Menge wie im Plasma oder sogar noch mehr gefunden, andere haben Zucker in den Blutkörperchen gänzlich vermisst. Hier wäre nur der wirkliche qualitative Nachweis der Glykose, insbesondere als Osazon, entscheidend. Andererseits hat man gewöhnlich bei der quantitativen Bestimmung nicht den Zuckergehalt der Körperchen direkt ermittelt, sondern ihn indirekt aus den Bestimmungen an Vollblut und Plasma bzw. Serum berechnet. Das trifft insbesondere für die älteren Autoren zu.

v. Mehring¹⁾ hat schon 1877 den Zuckergehalt von Gesamtblut und Serum des Hundes vergleichend bestimmt. Er fand — nach Sachsens Methode — für Serum 0,20 % und für Vollblut 0,13 % Zucker, und folgerte hieraus, dass der Zucker ausschliesslich im Plasma vorkommt. Bleile²⁾ setzte im Ludwigs Laboratorium diese Untersuchungen fort und bestätigte v. Mehrings Ergebnisse. Er berechnete den Serumgehalt (bzw. Blutkörperchengehalt) der untersuchten Blutproben teils nach Hoppe-Seylers Fibrinmethode, teils aus dem Zuckergehalt des Blutes und Serums, und zwar im letzteren Fall unter der Voraussetzung, dass der Zucker — gleich dem Fibrin — ausschliesslich im Serum vorkommt. In drei Versuchen fand er nach Hoppe-Seyler 63 % Serum, aus dem Zuckergehalt 69 %, 65 %—69 % und 54 % bis 65 %. Bei den ersten zwei Versuchen ist die Übereinstimmung unverkennbar, im dritten aber nicht; bei diesem fand er vielmehr nach der Zuckermethode einen grösseren Serumgehalt als nach Hoppe-Seyler und dieser eine Versuch spräche demnach für einen Zuckergehalt der Blutkörperchen. Ähnliche Untersuchungen hat später Otto (l. c.) mit Pferdeblut angestellt; nach Hoppe-Seyler wurden 64,7 % Plasma gefunden und nach der Zuckermethode 64 %, 67,9 % und 68 %. „Die Übereinstimmung ist hier so schlagend, dass kaum ein Zweifel darüber aufkommen kann, dass der Zucker wenigstens im Pferdeblut nur im Plasma vorkommt.“ Diese Folgerung glaubte Otto für die übrigen Säugetiere verallgemeinern zu dürfen, und eine entsprechende Auffassung wurde auch allseitig aufgenommen und die ganze Frage als erledigt angesehen, obwohl v. Brazol³⁾ 1884 nach intravenöser Einspritzung von Zucker eine gleichmässige Verteilung zwischen Körperchen und Serum fand, bis etwa 25 Jahre später zu ungefähr gleicher Zeit drei voneinander unabhängige Abhandlungen erschienen, die die entgegengesetzte Auffassung verteidigten. Bei Versuchen an Menschenblut fand Hollinger⁴⁾ sowohl bei

¹⁾ v. Mehring, Du Bois Arch. 1877. S. 379.

²⁾ Bleile, Ebenda. 1879. S. 59.

³⁾ v. Brazol, Ebenda. 1884. S. 231.

⁴⁾ Hollinger, Biochem. Zeitschr. 17, 1. 1909.

normalem Zuckergehalt wie bei Hyperglykämie für Gesamtblut und Serum ziemlich übereinstimmende Werte, welche die Folgerung erlaubten, dass Blutplasma und geformte Bestandteile entweder völlig oder annähernd gleich zuckerhaltig sind. Bei der Hyperglykämie nehmen die Blutkörperchen an den Schwankungen teil und können stärker oder schwächer reduzieren als Plasma.

Schon vor Hollinger hatten Lépine und Boulud¹⁾, sowie Michaelis und Rona²⁾ bei Hundeblood ähnliche Ergebnisse gefunden. Die letzteren bestimmten den Zucker der Blutkörperchen auch direkt, nachdem sie sie durch Waschen mit isotonischer Kochsalzlösung zuerst völlig vom Serum befreit hatten. Der Zucker wurde polarimetrisch ermittelt; nach der Gärung war die Drehung verschwunden.

Durch Addition des Plasmazuckers und des Blutkörperchenzuckers unter Berücksichtigung der Volumina wurde der Zuckergehalt des Vollblutes berechnet; der für das Vollblut experimentell gefundene Wert stimmte damit genau überein.

Die durch Rona und Takahashi³⁾ fortgeführten Untersuchungen bestätigten grösstenteils diese Befunde. In 7 Versuchen mit Hundeblood wurden als Durchschnittswerte (durch Polarisation, z. T. auch nach Bertrand) gefunden: für Gesamtblut 0,16 %, für Plasma 0,18 %; das Blutkörperchenvolum betrug 40 %. Hätte das Plasma allen Zucker enthalten, so hätte das Gesamtblut nur **0,11** % enthalten dürfen, also 0,05 % weniger als direkt gefunden wurde. Nach der Gärung war die Drehung überall Null; die ganze reduzierende Substanz war also Zucker. Hiermit übereinstimmende Ergebnisse hat Frank⁴⁾ nach Bertrands Verfahren an Menschenblut gefunden. In 15 Versuchen war die durchschnittliche Reduktion beim Gesamtblut **0,12** % und beim Plasma **0,14** %. Hätte das Plasma allen Zucker enthalten, so müsste das Blutkörperchenvolum kleiner als 20 % gewesen sein, was als ausgeschlossen gelten kann.

Zu ganz anderen Folgerungen kamen Lyttkens und Sandgren⁵⁾ mit Hilfe meiner Methode. Diese Forscher untersuchten zunächst bei Kaninchenblut die reduzierende Fähigkeit der Blutkörperchen und des Plasmas vor und nach der Gärung und fanden, dass zwar beiderlei Formelemente reduzierende Stoffe enthalten, dass aber Zucker nur im Plasma vorkommt, die Blutkörperchenreduktion dagegen vor und nach der Gärung unverändert bleibt. Die Reduktion der Körperchen entspricht etwa **0,07—0,08** % Glykose, der Zuckergehalt des Plasmas war durchschnittlich **0,22** %. Bei Hyperglykämie steigt die Reduktion sowohl für Blutkörperchen wie für Plasma, aber auch

¹⁾ Lépine und Boulud, C. r. de l'acad. des sciences 41. 175. 1905.

²⁾ Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. 16. 60. 1909.

³⁾ Rona und Takahashi, Biochem. Zeitschr. 30. 99. 1911.

⁴⁾ Frank, Zeitsch. f. physiol. Chemie. 70. 135. 1911.

⁵⁾ Lyttkens und Sandgreen, Biochem. Zeitschr. 26. 382. 1910.

da kommt die ganze Zuckermenge in Plasma vor. Der Zuckergehalt des Plasmas ist in diesem Falle etwa 0,54 % oder mehr.

In fortgesetzten Untersuchungen von Lyttkens und Sandgren¹⁾ wurde das gleiche Ergebnis für Blut von Mensch, Rind, Pferd, Schaf, Schwein, Katze und Meerschweinchen konstatiert. Beim Vergleich der verschiedenen Tiere zeigte es sich, dass die Blutkörperchenreduktion überall dieselbe, dagegen der wahre Zuckergehalt des Plasmas bei verschiedenen Arten sehr verschieden war und zwar derart, dass die Tiere mit der grössten relativen Körperoberfläche auch den grössten (wahren!) Zuckergehalt besaßen:

Plasma von Mensch:	0,06 %	Glykose.
„ „ Schaf:	0,06 %	„
„ „ Schwein:	0,08 %	„
„ „ Rind:	0,09 %	„
„ „ Pferd:	0,10 %	„
„ „ Kaninchen:	0,22 %	„
„ „ Meerschweinchen:	0,29 %	„
„ „ Katze:	0,29 %	„

Lyttgens und Sandgren fanden also, dass die Blutkörperchen unvergärbare reduzierende Stoffe enthalten, während die obenerwähnten Forscher das entgegengesetzte Ergebnis erzielten; neue Untersuchungen von Schirokauer²⁾ nach Bertrands Methode dagegen bestätigten Lyttgens und Sandgrens Befunde. Abgesehen von Michaelis und Rona, welche mit Hunden arbeiteten, haben auch Frank und Bretschneider³⁾ am Menschen- und Kaninchenblut nach Bertrands Methode in der vergorenen Blutlösung keine Reduktion nachweisen können. Das ist aber keine Widerlegung der Ergebnisse von Lyttkens und Sandgren. Wäre der Plasmazucker vollständig vergoren und die Blutkörperchenreduktion allein zurück geblieben, so wäre eine Reduktion des Gesamtblutes von nur 0,02 % oder noch weniger zu erwarten, und eine solche kann nicht mehr exakt festgestellt werden. Selbst wenn man die Restreduktion des Plasmas mitrechnet, kommt man nicht zu Werten über 0,05 %, was auch beinahe noch innerhalb der Fehlergrenzen liegt. Viele Versuche von Michaelis und Rona u. a. sprechen übrigens gleichfalls für die Richtigkeit der Ergebnisse von Lyttkens und Sandgren. Zuvor ist überdies zu bemerken, dass Übereinstimmung bzw. ein kleiner Unterschied zwischen der Reduktion von Plasma und Gesamtblut für die Entscheidung der Frage ohne Bedeutung ist, wenn die Blutkörperchen reduzierende, unvergärbare Verbindungen enthalten.

Rona und Takahashi (l. c.) teilen in ihrer zitierten Arbeit mit, dass die Blutkörperchen von 4 Kaninchen keinen Traubenzucker enthielten. Bei

¹⁾ Lyttkens und Sandgren, *Biochem. Zeitschr.* **36.** 261. 1911.

²⁾ Schirokauer, *Berl. klin. Wochenschr.* 1912. S. 500.

³⁾ Frank und Bretschneider, *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* **71.** 157. 1911.

der Aderlasshyperglykämie an Hunden (6 Hunde, 22 Versuche) wurde in 5 Versuchen nur sehr wenig Zucker in den Blutkörperchen gefunden, in 3 Versuchen enthielten diese aber mehr Zucker als das Plasma. In einem Versuch stieg der Plasmazucker nach Aderlass von 0,16% auf 0,39%, der Blutkörperchenzucker aber sank zu gleicher Zeit von 0,16% bis 0,04%.

In Versuchen von Frank und Bretschneider¹⁾ an Kaninchen wurde bei einem Teil derselben kein Zucker in den Blutkörperchen, bei einem anderen Teil hingegen in den Blutkörperchen mehr Zucker als im Plasma gefunden.

In 7 Versuchen mit defibriniertem Menschenblut fanden Rona und Döblin²⁾ durchschnittlich 0,104% Zucker in Serum und 0,071% im Gesamtblut. Unter der Voraussetzung, dass aller Zucker dem Serum angehört, ergäbe sich für das Gesamtblut ein berechneter Zuckergehalt von 0,059%, also nur 0,012% weniger als gefunden. (Blutkörperchenvolum = 43%). Auch Rona und Döblin berechnen für die Blutkörperchen nur Spuren von Zucker.

Es steht also über jedem Zweifel, dass die Blutkörperchen den Zucker entbehren können. Wenn man nun bedenkt, dass sie normal immer in einer Zuckerlösung von konstanter Konzentration schwimmen, so erschiene es recht sonderbar, wenn sie so grosse Änderungen betreffs der Permeabilität für Zucker aufweisen sollten.

Rona und Döblin haben weiter gefunden, dass ein Zusatz von Zucker zum Menschenblut ein bedeutendes Ansteigen des Blutkörperchenzuckers bewirkt: in drei Versuchen z. B. von 0,09% auf 0,38%, von 0,10% auf 0,40% und von 0,09% auf 0,32%. Hier diffundierte also der Zucker rasch ein; bei defibriniertem Blut stieg der Zuckergehalt nicht so hoch, war aber auch da deutlich nachweisbar, sogar bei solchen Blutkörperchen, welche a priori keinen Zucker enthielten. Dieselben hatten also keinen Plasmazucker, wohl aber den zugesetzten Zucker aufgenommen.

Die Permeabilität der Blutkörperchen für Zucker haben übrigens Michaelis und Rona³⁾ selbst früher nicht angenommen, als sie in den mit Kochsalzlösung völlig ausgewaschenen Blutkörperchen den Traubenzucker durch Polarisierung vor und nach der Gärung bestimmten (vgl. S. 43). Rona und Michaelis⁴⁾ fanden andererseits, dass zum extravaskulären Blut zugesetzter Zucker nicht in die Blutkörperchen hineindiffundiert. Andererseits fanden Frank und Bretschneider (l. c.) die ausgewaschenen Blutkörperchen von Kaninchen zuckerfrei. Diese Forscher konnten für die ausgewaschenen Blutkörperchen insofern Lyttkens und Sandgrens Befunde bestätigen, als auch sie in ihnen ein nicht vergärbares Kohlenhydrat auffanden. Doch

¹⁾ Frank und Bretschneider, Zeitschr. f. physiol. Chemie 76. 226. 1912.

²⁾ Rona und Döblin, Biochem. Zeitschr. 31. 215. 1911.

³⁾ Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. 16. 60. 1909.

⁴⁾ Rona und Michaelis, Ebenda 18. 514. 1909.

war dasselbe nach erfolgter Hydrolyse nach Bertrands Methode nachweisbar und nun auch vergärbar. Seine Menge entsprach den von Lyttkens und Sandgren gefundenen Werten.

Es ist vorläufig unmöglich all diese widersprechenden Angaben unparteiisch zu beurteilen, und demnach eigentlich Geschmacksache, welcher Auffassung man zuneigt. Unmöglich ist allerdings nicht, dass der „virtuelle“ Zucker einen Teil der Schwierigkeiten veranlassen kann und weiter, dass die Glykolyse in den Blutkörperchen selbst vor sich zu gehen vermag. Man operiert also noch mit mehreren Unbekannten, deren Einfluss auf die Vorgänge erst noch klargelegt werden muss. Zurzeit kann man mit Sicherheit über die Verteilung der reduzierenden Körper im Blute nur sagen, dass man sogut wie nichts sicheres davon weiss.

Kapitel VI.

Die physiologischen Schwankungen des Blutzuckers.

Aus den im dritten Kapitel mitgeteilten quantitativen Blutzuckerbestimmungen ist ersichtlich, dass er seiner Menge nach keine absolut konstante Grösse darstellt, sondern dass man eine — allerdings recht enge — Schwankungsbreite des physiologischen Blutzuckergehaltes zugestehen muss. Als Ursache der physiologischen Variation wird die „Individualität“ des Tieres angesehen, womit eigentlich nur gesagt wird, dass die Ursachen unbekannt sind. Das ist aber nur zum Teil zutreffend; tatsächlich sind sogar mehrere physiologische Momente bekannt, die auf den Blutzuckergehalt einwirken. Wenn wir uns jetzt dem Studium dieser Verhältnisse zuwenden, so ist zweierlei auseinanderzuhalten. 1. Die gleichzeitige Variation des Blutzuckers in den verschiedenen Gefässen und 2. die Variationen des Gesamtblutes innerhalb der ablaufenden Zeit. Es ist klar, dass die Erkenntnis der ersten Beziehungen eine Voraussetzung für das Studium des zweiten bildet.

A. Der Blutzuckergehalt der verschiedenen Gefässgebiete.

Nach den alten Untersuchungen von Cl. Bernard, C. Schmidt, Poggiale, Leconte u. a. enthalten die Arterien und peripheren Venen, einschliesslich V. porta, keinen Zucker. Um so mehr fanden sie in der Vena hepatica, nämlich von 0,7 %—0,9 %. Diese gewaltige Zuckermenge ist aber keine physiologische Erscheinung, sondern der Ausdruck einer durch den Eingriff bewirkten vermehrten Tätigkeit der Leber. Derselbe Einwand lässt sich gegen die Angaben von v. Mehring, Bleile und Seegen (l. c.)

anführen. Hier wurde zwar die Lebervene meistens nicht direkt punktiert, sondern das Blut durch Katheter von der v. cava inf. in die Lebervene entnommen. Bei Hungertieren war der Blutzuckergehalt nur gering, etwa gleich dem des Carotisblutes, sonst waren die Werte etwa 0,20—0,47 %. Seegen fand als Durchschnitt von 13 Versuchen an Hunden 0,23 % Zucker für Lebervenenblut gegen 0,12 % für Portablut und 0,13 % für Carotisblut. Seegen berechnet die in 24 Stunden durch die Leber strömende Blutmenge zu 180 l für einen Hund von 7 kg, 230 l für einen solchen von 10 kg und 430 l für einen Hund von 41 kg. (Diese Zahlen sind zu klein.) Die mit dieser Blutquantität ausgeführte Zuckermenge (0,23 %—0,12 %) beträgt demnach 180 g, 230 g und 430 g. Für den Menschen ist es leicht den Überschuss an Zucker zu berechnen, welchen die Lebervene enthalten muss. Ein Mensch von 70 kg enthält etwa 5 l Blut, das im Verlauf von etwa 1 Minute durch die Leber zirkuliert. In 24 Stunden zirkulieren folglich etwa 7000 l Blut durch die Leber. Mit der Nahrung werden in dieser selben Zeit etwa 700 g Kohlenhydrate aufgenommen und nach Überführung ins Blut auch verbrannt. Das Lebervenenblut muss dann 0,1 ‰ mehr Zucker als das Portablut ausserhalb der Resorptionszeiten enthalten¹⁾, welche Menge mit den gewöhnlichen Methoden auch ermittelt werden könnte, wenn nicht die notwendigen Eingriffe (schon die Laparatomie) eine vermehrte Zuckerbildung der Leber mit sich führten.

Schon Chauveau hatte gefunden, dass das arterielle Blut von Pferd und Hund mehr Zucker als das venöse Blut enthält; den Zuckergehalt des Pferdeblutes gab er durchschnittlich zu 0,08 % bzw. 0,07 % an. Cl. Bernard²⁾ bestätigte später Chauveaus Befunde; beim Hund ergeben sich ihm 0,14 % und 0,09 %. Auch v. Mehring, Bleile und Otto kamen zu denselben Ergebnissen. Doch sprechen die Durchschnittswerte Ottos gegen diese seine Folgerung, denn in 10 Versuchen mit Hundeblut fand er 0,153 % bzw. 0,151 %, in 10 Versuchen mit Kaninchenblut 0,122 % bzw. 0,118 %. Seegen (l. c.) fand im Durchschnitt von 3 bzw. 13 Versuchen für das Carotisblut des Hundes 0,13 % und für Portablut 0,12 %. Chauveau und Kaufmann³⁾ geben für die Arterie und die Vene, welche den Muskel levator palp. sup. des Pferdes versorgen, in der Ruhe die Werte 0,20 % und 0,15 % an; und anderseits hat Pavy wiederum keinen Unterschied zwischen Arterien- und Venenblut gefunden, während wieder Lépine und Boulud⁴⁾ einen geringen Unterschied zwischen Arterien- und Venenblut nachweisen können. Nach ihnen kommt der Gesamtzucker im arteriellen Blut immer

¹⁾ Hierbei ist der in der Leber verbrannte Zucker nicht mit in Betracht gezogen.

²⁾ Cl. Bernard, *Leçons sur le Diabète sucré*. p. 274.

³⁾ Chauveau und Kaufmann, *C. r. de l'acad. d. scienc.* 104. 1126. 1352. 1409. 1763. 105. 296. 1887.

⁴⁾ Lépine und Boulud, *Journ. d. physiol. et de path. génér.* 11. 557. 1909.

reichlicher vor als im venösen; der Unterschied zwischen A. cruralis und V. femoralis war ausgeprägter als zwischen Carotis und V. jugularis.

Dass wirklich ein Unterschied zwischen Arterien und Venen bestehen muss, lehrt folgende Überlegung. Ein Mensch verbraucht pro Tag etwa 700 g Kohlenhydrate. In dieser Zeit zirkulieren 7000 Liter Blut durch den Organismus; in ihnen sind jene 700 g enthalten und diese werden in den Zellen verbrannt. Folglich muss das Arterienblut etwa $0,1\text{‰}$ mehr Zucker enthalten als das venöse; bei kleineren Tieren muss der Unterschied noch grösser sein. Auch nach Lépine¹⁾ muss ein Unterschied zwischen dem Zuckergehalt des Carotisblutes und des Blutes des rechten Herzventrikels bestehen, weil der virtuelle Zucker in der Lunge freigemacht wird; der Zuckerüberschuss des Carotisblutes soll oft $0,2\text{--}0,3\text{‰}$ betragen, was aber recht unwahrscheinlich erscheint. Cl. Bernards²⁾ Analysen zeigen in der Tat einen Zuckerüberschuss des rechten Ventrikels. Seegen³⁾ fand u. a. für V. hepatica $0,23\text{‰}$ gegen $0,12\text{‰}$ für das Portablut. Diese Angaben sind unsicher und das gleiche gilt für v. Mehrings entsprechende Befunde.

Wie ersichtlich stammen die meisten Bestimmungen aus älterer Zeit, deren Methodik die eventuell zu erwartenden kleinen Differenzen noch nicht exakt zu ermitteln gestattete. Die Frage über den relativen Gehalt des Muskelarterien- und Venenblutes in der Ruhe ist also noch nicht experimentell gelöst und bedarf neuer Untersuchungen. Bei den Arterien und Venen der Speicheldrüse haben Asher und Karenilow⁴⁾ in der Ruhe Unterschiede festgestellt; das Arterienblut (Carotis) enthielt $0,15\text{‰}$ — $0,16\text{‰}$ gegen $0,12\text{‰}$ bis $0,13\text{‰}$ des Speicheldrüsenvenenblutes.

B. Physiologische Schwankungen des Gesamtblutzuckers.

1. Alter.

Nach der üblichen Auffassung hat das Alter keinen Einfluss. Bei Säuglingen fand aber Cobliner⁵⁾ unter normalen Umständen 30‰ mehr Blutzucker als bei Erwachsenen (durchschnittlich $0,12\text{‰}$ gegen $0,09\text{‰}$), während bei Neugeborenen in den drei ersten Lebenswochen gleiche Werte wie bei den Erwachsenen gefunden wurden.

2. Geschlecht.

Das Geschlecht an sich übt keinen Einfluss aus, dagegen kommt bei Gravidität und Laktation Hyperglykämie vor, die unten erwähnt werden soll.

¹⁾ Lépine, Le Diabète sucré. p. 69.

²⁾ Cl. Bernard, Leçons sur le Diabète sucré. p. 274.

³⁾ Seegen, Pflügers Arch. **37**. 348. 1885 und **39**. 121. 1886.

⁴⁾ Asher und Karenilow, Biochem. Zeitschr. **25**. 36. 1910.

⁵⁾ Cobliner, Zeitschr. f. Kinderheilk. **1**. 207. 1910.

3. Arbeit und Ruhe.

Während der Arbeit kommen sowohl in dem Gesamtblut wie in den einzelnen Blutbezirken Veränderungen des Gehaltes an Blutzucker vor. Die letztgenannten Änderungen sind Vorbedingung der ersteren und sollen demgemäss zuerst besprochen werden.

Für den arbeitenden Muskel haben Chauveau und Kaufmann (l. c.) bei Versuchen am Levator palp. sup. des Pferdes während der Arbeit 10% weniger Zucker im Venenblut als in der Ruhe gefunden (0,13% gegen 0,15%).

Quinquand¹⁾ bestätigte beim Hund diese Ergebnisse; das Venenblut des ruhenden Muskels enthielt 0,12% Zucker, des faradisierten aber nur 0,07%—0,08%. Morat und Dufourt²⁾ fanden für die Oberschenkelmuskeln des Hundes während der Arbeit einen 6mal so grossen Zuckerverbrauch als in Ruhe. Dagegen hat Magnus-Levy³⁾ berechnet, dass 100 ccm Blut beim Durchgang durch den arbeitenden Muskel nur 13—26 mg Zucker zu verlieren brauchen, eine Menge (0,01—0,02%), die innerhalb der analytischen Fehlergrenzen liegt. Die arbeitende Speicheldrüse verlässt das Venenblut nach Asher und Karenilow mit bedeutend höherem Zuckergehalt als die ruhende (0,20%, 0,37% gegen 0,12%), ja der Zuckergehalt ist während der Arbeit sogar noch bedeutend höher als derjenige des Arterienblutes. Diese Steigerung scheint mit der Speichelsekretion zusammenzuhängen. Für die Mammavenen haben Kaufmann und Magne⁴⁾ einen geringeren Zuckergehalt als für die Jugularisvene nachgewiesen.

Für das Gesamtblut hat Weiland⁵⁾ am Menschen eine erhebliche Verminderung des Blutzuckers dargetan. Bei 6 Versuchen war der durchschnittliche Blutzuckerwert nach 25—30 Minuten während der Arbeit am Gärtnerschen Ergostat 0,065%, vorher aber 0,09%. An Hunden fand Reasch⁶⁾ während der Arbeit — Faradisierung der Muskeln — 8mal Steigerung, 4mal Abnahme und einmal blieb der Blutzuckerwert unverändert. Reaschs Werte — auch die Normalwerte — sind abnorm hoch.

4. Klimatische Verhältnisse.

Temperatur. Man kann von vornherein erwarten, dass kaltblütige und warmblütige Tiere sich verschieden verhalten müssen. Das trifft in der Tat auch zu. Bei Kaltblütern wird mit sinkender Temperatur der Stoffwechsel immer träger, es wird also auch weniger Zucker verbrannt. Das

¹⁾ Quinquand, C. r. soc. biol. 410. 1886.

²⁾ Morat und Dufourt, Arch. d. physiol. 1892. p. 327.

³⁾ Magnus-Levy, v. Noordens Handbuch d. Path. d. Stoffwechsels. 1. 385. 1906.

⁴⁾ Kaufmann und Magne, C. r. d. l'acad. d. scienc. 143. 779. 1908.

⁵⁾ Weiland, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92. 223. 1908.

⁶⁾ Reasch, Biochem. Zeitschr. 33. 436. 1911.

braucht allerdings nicht notwendig zu einer Verminderung des Blutzucker-gehaltes zu führen, und tatsächlich verhalten sich verschiedene Tierarten — soweit man aus den wenigen Untersuchungen Schlüsse ziehen darf — in dieser Beziehung ungleich, indem in der Kälte Fische einen hohen, Frösche aber einen sehr niedrigen Blutzuckergehalt aufweisen, was vielleicht damit zusammenhängt, dass die Fische keinen Winterschlaf halten.

Loewit (l. c.) fand bei Fröschen im Winter weniger Blutzucker als während des Frühlings, doch sind seine Werte sicher unrichtig. Bei Abkühlung trat weder bei Winterfröschen noch bei Sommerfröschen Glykosurie oder nennenswerte Hyperglykämie auf. Wenn die Frösche aber nach einmaligem Einfrieren neuerdings in Schnee gesetzt wurden, trat regelmässig Glykosurie und eine geringe Hyperglykämie auf. Pflüger¹⁾ vermisste gleichfalls die Kälteglykosurie beim Frosch. In eigenen Untersuchungen nach der Mikromethode wurde für *Rana esculenta*, und zwar für Tiere, die im Keller bei $+2^{\circ}$ bis $+6^{\circ}$ gelebt hatten, durchschnittlich **0,029%** Blutzucker gefunden (3 Versuche). Nachdem die Tiere (im Winter) einige Tage bei Zimmertemperatur gelebt hatten, stieg der Blutzuckerwert auf durchschnittlich **0,044%** (6 Versuche). Der Blutzuckergehalt steigt und sinkt also mit der Temperatur. Nach Aufenthalt von 24—48 Stunden in der Kälte ($+4^{\circ}$) sank der Blutzuckergehalt bei Sommerfröschen wiederauf 0,02% von dem gewöhnlichen Gehalt 0,04%. Für Kruster und Mollusken wurde in der Kälte ein sehr geringer Blutzuckerwert gefunden. Beim Flusskrebs (*Astacus fluviatilis*), der einige Tage bei Zimmertemperatur gelebt hatte, stieg der Blutzuckergehalt ebenso wie beim Frosch. Für warmblütige Tiere hat schon Cl. Bernard²⁾ eine reichliche Zuckerbildung der Leber in der Kälte erwiesen. Böhm und Hoffmann³⁾ fanden bei der Katze, dass kurze Zeit dauernde Fesselung auf einen Operationstisch Hyperglykämie (und Glykosurie) von 0,15% auf 0,25% hervorruft und sie stellten weiter fest, dass lediglich eine Abkühlung der Tiere bisweilen Glykosurie bewirkt. Doch wurde Hyperglykämie wie Blutzucker überhaupt vermisst, wenn nicht gleichzeitig das Rückenmark durchschnitten war. In diesem Falle wurde starke Hyperglykämie nachgewiesen. Andererseits kann unmöglich die Abkühlung das wesentliche Moment beim „Fesselungsdiabetes“ darstellen, da angebundene Tiere, auch vor Abkühlung geschützt, Zucker ausscheiden. Embden, Lüthje und Liefmann⁴⁾ haben bei Hunden den Temperatureinfluss studiert. Sie konstatierten, dass bei steigender Temperatur der Blutzuckergehalt abnimmt; z. B. fanden sie in einem Versuch bei $+3^{\circ}$ 0,103%, nach Erwärmen auf 27° 0,07%, nach Abkühlung bis 6° wieder 0,098% und schliesslich bei 30° 0,06% Zucker. Nach Lépine⁵⁾ bewirken

¹⁾ Pflüger, Pflügers Arch. 118. 287. 119. 227. 1907.

²⁾ Cl. Bernard, Leçons de physiol. experim. 1855. p. 184.

³⁾ Böhm und Hoffmann, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 8. 280. 1878.

⁴⁾ Embden, Lüthje und Liefmann, Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 10. 265. 1907.

⁵⁾ Lépine, Le Diabète sucré, p. 192.

kalte Bäder beim Hund ein Ansteigen des Blutzuckergehaltes. Bei Kaninchen habe ich gelegentlich gesehen, dass Tiere, die in einem kalten Keller lebten, einen höheren Blutzuckerwert als nach dem Aufenthalt bei 18° aufwiesen.

Ein Kaninchen, direkt aus dem Keller (Temperatur 4° bis 5°) geholt, hatte 0,13 % Zucker; nach einem bei 20° verbrachten Tage hingegen 0,09 % (Doppelversuche). Nachdem die Kellertemperatur auf + 5° bis + 8° gestiegen war, liess sich der Unterschied nicht mehr erweisen. Araki¹⁾ konstatierte für Kaninchen und Hunde, welche mit Schnee abgekühlt wurden, eine recht beträchtliche Glykosurie.

Glaessner²⁾ berichtet über kurz vorübergehende Glykosurie bei ins Wasser gefallenem Menschen.

Dagegen hat Senator³⁾ für Kaninchen gefunden, dass Wärmezufuhr eine, allerdings unbedeutende, Steigerung des Blutzuckers mit sich bringt.

Bei Warmblütern steigt also der Blutzuckerwert mit sinkender Temperatur an, während er bei Kaltblütern, wenn auch nicht immer, sinkt. Eine interessante Zwischenstellung nehmen die winterschlafenden Tiere ein. Dubois⁴⁾ bestimmte für das Murmeltier den Zuckergehalt des arteriellen Blutes 10 Tagen nach dem Einschlafen und für das wache Tier. Die Werte waren 0,009 % für das schlafende und 0,17 % für das wache Tier. Das schlafende Murmeltier verhält sich also in Beziehung auf den Blutzucker wie ein kaltblütiges.

Luftdruck. Bayeux⁵⁾ fand in grossen Höhen (Montblanc) eine erhebliche Abnahme des Blutzuckers bei Kaninchen (von 0,14 % bis 0,105 %).

5. Psychische Erregungen.

Unter psychischer oder nervöser Erregung werden hier nicht gröbere nervöse Insulte wie Gehirnerschütterung, Apoplexie, Nervenerkrankung usw. verstanden, sondern Freude und Sorge, Furcht und Wut u. dgl., kurz physiologische Erscheinungen des Seelenlebens. Höchstwahrscheinlich kommen nur die extremeren Formen der psychischen Erregung in Betracht. Es besteht kein Zweifel darüber, dass die Wirkung solcher noch durchaus physiologischer Erregungen mit derjenigen pathologischer Insulte und Nervenkrankheiten grundsätzlich übereinstimmt, und nur dem Grade nach von ihnen verschieden ist, so dass die physiologische Erregung meistens minder intensiv ist und nur vorübergehend wirkt, während die pathologischen Erregungen stärker

¹⁾ Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie 16. 454. 1892.

²⁾ Glaessner, Wien. klin. Wochenschr. 1906. S. 920.

³⁾ Senator, Zeitschr. f. klin. Med. 67. 254. 1909.

⁴⁾ Dubois, C. r. soc. biol. 46. 219. 1896.

⁵⁾ Bayeux, C. r. de l'acad. d. scienc. 151. 431. 1910.

sind und lange andauern. Der Unterschied ist also nur quantitativer, nicht aber qualitativer Art. Infolgedessen muss auch ein gradueller Übergang von den relativ unbedeutenden physiologischen Erregungen zu den pathologischen bestehen, deren Extreme schliesslich die groben Insulte mit starkem Ausschlag sind, denen z. B. auch die *Piqûre* zuzurechnen ist. Alle diese werden aber mit Recht, besonders von den Klinikern, nicht zum Diabetes gerechnet, bei dem folglich der Mechanismus ein anderer sein muss, trotzdem auch hier das psychische Erregungsmoment eine wichtige Rolle spielt. Indem wir die Besprechung der Verhältnisse beim Diabetes und den pathologischen Erregungen anderen Kapiteln vorbehalten, gehen wir zur Untersuchung der Bedeutung der physiologischen psychischen Erregung für den Blutzucker über.

Cannon, Stohl und Wright¹⁾ verdanken wir die interessante Beobachtung, dass festgebundene oder in einem Käfig eingesperrte Katzen Zucker ausscheiden, wenn sie von einem lebhaften Hund angebellt werden. Nach Nebennierenexstirpation bleibt die Zuckerausscheidung aus. Unter denselben Umständen haben Cannon und La Paz einen vermehrten Adrenalingehalt des Blutes nachweisen können (?). Eine Adrenalinämie bewirkt aber Hyperglykämie mit Glykosurie. Hiernach erscheint die Folgerung berechtigt, dass Furcht oder Wut Hyperglykämie hervorzurufen vermag und zugleich ist auch die Erklärung des „Fesselungsdiabetes“ von Böhm und Hoffmann gefunden. Diese Forscher fanden ja, dass auch vor Abkühlung geschützte Katzen Hyperglykämie und Glykosurie bekamen, konnten aber noch keine sichere Erklärung dafür geben.

Im Gegensatz hierzu ist es bemerkenswert, dass auf einen Operationstisch gefesselte Kaninchen keine Hyperglykämie oder Glykosurie bekommen, trotzdem sie oft ihre Furcht deutlich kundgeben und vor Abkühlung geschützt lange Zeit gefesselt werden können. Dagegen liegen recht viele Beobachtungen über Menschen vor, welche durch Schreck, Kummer, Sorgen, fehlgeschlagene Hoffnungen, Überanstrengungen etc. Glykosurie (und also auch Hyperglykämie) bekommen haben. Am häufigsten ist es allerdings wohl ein latenter Diabetes, der unter diesen Umständen zum Ausbruch gekommen ist, doch berichten Frerichs²⁾, Teschemacher (zitiert von Naunyn) und v. Noorden³⁾ über Fälle von transitorischer Glykosurie, bei denen nach Aufhören der Erregung viele Jahre hindurch Zuckerfreiheit bestehen blieb. Vielleicht ist die postoperative Glykosurie beim Menschen ebenfalls durch die psychische Erregung bedingt.

¹⁾ Cannon, Stohl und Wright, Amer. Journ. of Physiol. 29. 280. 1910.

²⁾ Frerichs, Diabetes. Berlin 1884. S. 46.

³⁾ v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 5. Aufl. Berlin 1910. S. 28.

6. Ernährung. Alimentäre Hyperglykämie.

Schon Chauveau wies nach, dass der Blutzuckergehalt beim Hunger unverändert bleibt, und sämtliche Untersucher nach ihm konnten das bestätigen.

Dass das Portablut bei der Resorption von Kohlenhydraten eine sogar recht erhebliche Hyperglykämie aufweisen muss, ist selbstverständlich und auch von älteren Forschern wie Seegen, v. Mehring, Bleile u. a. nachgewiesen. Bekanntlich werden die Kohlenhydrate schnell resorbiert. Die Frage ist aber, ob auch das übrige Blut unter diesen Umständen hyperglykämisch wird oder ob die normale Leber den aufgenommenen Zucker zurückzuhalten vermag. Da nun der Harn nach den Mahlzeiten zuckerfrei ist, lässt sich diese Frage nur durch Blutzuckerbestimmungen vor und nach der Mahlzeit beantworten. Bis jetzt liegen nur wenig derartige Versuche vor. Dagegen hat man in erster Linie eine andere Fragestellung verfolgt, indem man zu erforschen suchte, wie weit man durch Fütterung mit Kohlenhydraten überhaupt eine alimentäre Glykosurie erzielen könne, und — da dies der Fall ist — welches die „Assimilationsgrenze“ der verschiedenen Zuckerarten ist. Auch hierbei wurde die Zuckerausscheidung durch den Harn und nicht der Blutzucker als Kriterium für die Fähigkeit der Leber gewählt, Zucker zurückzuhalten. Aber gleichfalls sind hier Blutzuckerbestimmungen viel rationeller, unter anderem, weil die Nieren nicht berücksichtigt zu werden brauchen. Trotzdem konnte Naunyn (Lehrbuch, 2. Aufl.) bis 1906 keine Blutzuckerbestimmung für alimentäre Glykosurie e saccharo beim Menschen und nur eine solche Untersuchung beim Hund anführen. Später sind dagegen mehrere Arbeiten hierüber erschienen.

Im folgenden werden wir zuerst das Verhalten des Blutzuckers nach überreichlicher Kohlenhydratzufuhr besprechen, um schliesslich das Verhalten des Blutzuckers nach gewöhnlichen Mahlzeiten zu untersuchen.

Schon die älteren Forscher aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts, wie C. Schmidt, v. Becker, Schiff u. a., konstatierten das Auftreten von Glykosurie nach Einnahme von reichlichen Kohlenhydratmengen und zwar sowohl von Traubenzucker, wie auch von Stärke, andere wie Lehmann, Baumert, Kirsting, Frerichs u. a. vermissten die Glykosurie¹⁾. Die Versuche wurden an Menschen, Hunden und Kaninchen angestellt. Etwa 30 Jahre später erschienen die wichtigen Untersuchungen Hofmeisters²⁾, in welchen er an Hunden die Assimilationsgrenze für verschiedene Zuckerarten feststellte, d. h. den Schwellenbetrag ermittelte, welcher zur Hervorrufung von Glykosurie eben ausreicht. Später haben viele Forscher, darunter als einer der ersten Worm-Müller, die entsprechenden Assimilationsgrenzen für den Menschen festgestellt und damit die Grundlage zur Er-

¹⁾ Über die ältere Literatur siehe: Moritz, Arch. f. klin. Med. **46**. 217. 1890.

²⁾ Hofmeister, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **25**. 240. 1888.

forschung der alimentären Zuckerausscheidung bei pathologischen Zuständen gegeben. Die Assimilationsgrenze stellt keine konstante Grösse dar, sondern man hat dabei — wie immer — mit einer physiologischen Variationsbreite zu rechnen. In der folgenden Zusammenstellung sind die Werte für den Menschen nach v. Noorden¹⁾, diejenigen für den Hund nach Hofmeister zitiert; die Werte für Kaninchen sind von mir gefunden worden. Sämtliche Werte sind auf Gramme pro 1 kg Körpergewicht umgerechnet.

	Mensch	Hund	Kaninchen
Rohrzucker	2,1—3,0	3,6	—
Fruchtzucker	1,7—2,1	—	—
Traubenzucker	2,1—2,6	2,1—2,5	mehr als 5—10
Milchzucker	1,7	0,4—0,8	mehr als 5
Galaktose	0,3	0,2—0,4	weniger als 0,7

Es ist ersichtlich, dass die Assimilationsgrenze des Traubenzuckers für Mensch und Hund übereinstimmt, dagegen ist sie für Kaninchen weit höher, ja es ist überhaupt schwer beim Kaninchen mittelst Glykose eine alimentäre Glykosurie zu erzielen. Auch für Galaktose ist die Assimilationsgrenze bei Mensch und Hund, vielleicht auch beim Kaninchen, die gleiche. Dagegen liegt der Schwellenwert für Milchzucker beim Hund viel niedriger als beim Menschen und beim Kaninchen verhältnismässig noch viel höher. Da aber die Assimilationsgrenze für Galaktose beim Menschen und Kaninchen viel niedriger liegt, so muss man annehmen, dass der Milchzucker nur langsam gespalten wird oder auch nur schwer als solcher resorbiert wird. Dass die Assimilationsgrenze für Galaktose so viel niedriger ist als für Glykose, ist a priori sehr wahrscheinlich, da die Galaktose ein viel schlechterer Glykogenbildner ist; doch ist hiermit nicht die volle Erklärung gegeben. Tatsächlich ist die Niere viel leichter für Galaktose als für Glykose durchlässig; beim Kaninchen kann man z. B. eine recht erhebliche alimentäre Glykämie ohne Glykosurie erhalten und anderseits nur eine recht unbedeutende Galaktosämie trotz starker Galaktosurie. Der parenteral zugeführte Milchzucker geht nach Leopold und Reuss²⁾ quantitativ in den Harn über.

Schliesslich ist daran zu erinnern, dass beim Menschen, und regelmässig auch beim Hunde, Stärke in beliebigen Dosen niemals alimentäre Glykosurie bewirken soll. Nach Naunyn ist Glykosurie nach Stärke geradezu eine pathologische Erscheinung. Worm-Müller hat allerdings das entgegengesetzte gefunden. Hierbei ist aber eine Sache von grosser Bedeutung zu beachten. Beim Hunger ist nach Hofmeister³⁾ die Assimilationsgrenze weit niedriger; Hunde erliegen nach mehrtägigem Hunger einer „Ernährungs-

¹⁾ v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 5. Aufl. 1910. S. 21.

²⁾ Leopold und Reuss, Monatsh. f. Kinderheilk. S. 1. 1909.

³⁾ Hofmeister, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 26. 355. 1891.

störung“, wodurch sie sich wie Diabetiker verhalten („Hungerdiabetes“), d. h. sie scheiden bei Zufuhr von Stärke Zucker mit dem Harn aus. Schon nach 3—4 Hungertagen werden 1 bis 2 Stunden nach der Stärkefütterung bis 30 % der Stärke als Zucker ausgeschieden und die Assimilationsgrenze für Traubenzucker ist niedriger geworden (0,5—1,3 g pro 1 kg). Die Resorption geht also nicht rascher vor sich. Der „Vagantendiabetes“ dürfte das entsprechende Vorkommnis bei Menschen darstellen. Aus allen diesen Gründen schreibt Naunyn¹⁾ vor, dass man den Traubenzucker nicht nüchtern geben dürfe, „denn anderenfalls muss man darauf gefasst sein, dass auch unter vollkommen normalen Verhältnissen gelegentlich einmal ganz erhebliche Glykosurie auftritt“.

a) Glykose.

Blutzuckerbestimmungen beim Menschen konnten, wie bemerkt, bis zum Jahre 1906 nicht angeführt werden, dagegen hatte schon Bleile (l. c.) 20 Jahre zuvor beim Hunde Blutzuckerbestimmungen nach Einnahme von Traubenzucker ausgeführt. Weitere solche sind auch erst in der letzten Zeit wieder ausgeführt worden.

Für den Menschen fanden Liefmann und Stern²⁾ bei der normalen Versuchsperson „Hol“ im Blut **0,08 %** als Normalwert, **0,07 %** nach Einnahme von 100 g Glykose (ohne Glykosurie) und **0,10 %** nach 200 g Glykose (0,25 % Harnzucker). Der geringe Anstieg von 0,08 % auf 0,10 % bewirkte demnach eine deutliche Zuckerausscheidung. Man vermisst in dieser Arbeit leider Angaben über den Zeitpunkt der Blutentnahme nach der Zuckerzufuhr und auch darüber, ob die Person nüchtern untersucht worden ist.

Boudouin³⁾ gab 150 g Glykose in 6 Versuchen. Der ursprüngliche Blutzuckerwert war durchschnittlich **0,11 %**, nach einer Stunde **0,133 %** und nach zwei Stunden **0,13 %**. Frank⁴⁾ bestimmte den Plasmazucker in 8 Versuchen. In 7 Versuchen wurden 100 g Glykose gegeben; durchschnittlich war der Blutzuckergehalt ursprünglich **0,09 %**, nach einer Stunde **0,12 %** und nach zwei Stunden **0,09 %**; doch war der Zuckergehalt in 2 Versuchen nach der Glykoseeinnahme bis 0,03 % gesunken. In dem achten Versuch wurden 200 g Glykose gegeben; der ursprüngliche Blutzuckergehalt von **0,10 %** stieg nach einer Stunde auf **0,21 %** und betrug nach zwei Stunden **0,12 %**; hier allein wurde auch Glykosurie gefunden. Wacker⁵⁾ fand nach Einnahme von 125 g Glykose eine unbedeutende Hyperglykämie von **0,156 %** bis **0,164 %**, nach 160 g von **0,15 %** bis **0,21 %** Blutzuckergehalt. Tachau⁶⁾ bestimmte bei 19

¹⁾ Naunyn, *Der Diabetes*. 2. Aufl. S. 37.

²⁾ Liefmann und Stern, *Biochem. Zeitschr.* **1**. 299. 1906.

³⁾ Boudouin, *Thèse de Paris* 1908.

⁴⁾ Frank, *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* **70**. 291. 1910—1911.

⁵⁾ Wacker, *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* **67**. 197. 1910.

⁶⁾ Tachau, *Arch. f. klin. Med.* **104**. 437. 1911.

Individuen den Blutzuckergehalt nüchtern und eine Stunde nach der Zufuhr von 100 g Glykose. Seine Werte waren im Durchschnitt **0,078 %** und **0,086 %**, ergaben also ein unbedeutendes Steigen des Zuckerwertes. Mittels der Mikromethode fand Leire bei einem Patienten mit Akromegalie nach Zufuhr von Glykose folgende Werte:

	100 g Glykose	150 g Glykose
Präformierter Zucker	0,08 %	0,07 %
Nach $\frac{1}{4}$ Stunde	0,10 %	—
„ $\frac{1}{2}$ „	—	0,14 %
„ $\frac{3}{4}$ „	0,15 %	—
„ 1 „	0,14 %	0,16 %
„ 2 Stunden	0,12 %	0,16 %
„ 3 „	—	0,09 %.

Beim Menschen kann also eine Zufuhr von 100 g Glykose eine unbedeutende Hyperglykämie bewirken, doch tritt dieselbe nicht konstant auf. Nach Zufuhr von 150 g Zucker ist die Hyperglykämie nicht grösser, und sie kann auch nach 200 g Glykose noch recht unbedeutend sein, trotzdem Zucker ausgeschieden wird. Die Versuche reichen nicht aus, um bestimmte Folgerungen zu ziehen. Es ist denkbar, ja wahrscheinlich, dass mehrere Umstände wie Ernährungszustand, Jahreszeit, Alter, Beschäftigung u. a. die Ergebnisse beeinflussen können, wie die Befunde bei Fieber, Nervenkrankheiten usw. dies anzudeuten scheinen (vgl. weiter unten).

Beim Hund ergaben die alten Versuche von Bleile (l. c.) eine recht unbedeutende Hyperglykämie nach Zufuhr von Glykose; auch Donath und Schlesinger¹⁾ fanden regelmässige, wenn auch oft nur unerhebliche, Hyperglykämie. Nach Michaelis und Rona²⁾ zeigte sich nach Zufuhr von Glykose bei 6 Hunden durchschnittlich eine Steigerung des Blutzuckers von 0,15 % bis 0,31 %.

Für Kaninchen fand Wacker (l. c.) eine Stunde nach Zufuhr der gewaltigen Zuckermenge von 45 bzw. 40 g eine Steigerung des Blutzuckers von 0,21 % bis 0,32 % und von 0,23 % bis 0,39 %, allerdings nach einer kolorimetrischen Methode, die zu hohe Werte liefert.

Systematische Untersuchungen über die alimentäre Glykämie bei Kaninchen sind von mir mittelst der Mikromethode angestellt worden und zwar unter Verwendung folgender Zuckerarten: Glykose, Galaktose, Maltose, Saccharose, Laktose und Stärke. Es wurden ferner sowohl guternährte Tiere wie Hungerkaninchen untersucht³⁾. Schliesslich wurden Untersuchungen mit

¹⁾ Zit. nach Naunyn, Diabetes. 2. Aufl. 1906. S. 37.

²⁾ Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. 18. 375. 1909.

³⁾ Der Zucker wurde gewöhnlich als 10prozentige Lösung mittelst Schlundsonde eingegeben. Wenn man mit einer Arterienpinzette die Zunge hervorzieht, riskiert man nur selten, dass die Sonde in die Trachea geht.

parenteraler (subkutaner und intravenöser) Zufuhr von Traubenzucker ange stellt. (Vgl. das folgende Kapitel.)

Die folgende Tabelle zeigt den Verlauf der alimentären Hyperglykämie nach Zufuhr von Glykose.

Zeit nach der Zuckerzufuhr	Hungerkaninchen				Gut genährte Tiere			
	Hunger 5 Tage	Hunger 5 Tage	Hunger 5 Tage	Hunger 1 Tag				
Präformierter Zucker: 5 Min. nach Zufuhr	0,10 ‰ 0,12 ‰	0,126 ‰ —	0,11 ‰ —	0,11 ‰ —	0,09 ‰ —	0,11 ‰ —	0,09 ‰ ¹⁾ —	0,10 ‰ ¹⁾ —
10 „ „ „	0,10 ‰	—	—	—	—	—	—	—
15 „ „ „	0,11 ‰	0,13 ‰	—	—	0,13 ‰	—	—	—
30 „ „ „	0,12 ‰	0,14 ‰	0,12 ‰	0,14 ‰	0,15 ‰	0,19 ‰	0,16 ‰	0,12 ‰
45 „ „ „	0,13 ‰	—	—	—	0,20 ‰	—	—	—
1 St. „ „ „	0,15 ‰	0,19 ‰	0,19 ‰	0,13 ‰	0,19 ‰	0,20 ‰	0,17 ‰	0,18 ‰
1½ „ „ „	0,21 ‰	0,20 ‰	0,25 ‰	—	0,16 ‰	0,18 ‰	—	—
2 „ „ „	0,20 ‰	0,19 ‰	0,23 ‰	0,14 ‰	0,13 ‰	0,15 ‰	0,10 ‰	0,13 ‰
2½ „ „ „	0,23 ‰	—	0,21 ‰	—	—	—	—	—
3 „ „ „	—	0,19 ‰	0,19 ‰	0,12 ‰	0,09 ‰	0,16 ‰	0,10 ‰	0,10 ‰
3½ „ „ „	0,23 ‰	—	—	—	0,09 ‰	—	—	—
4 „ „ „	0,20 ‰	0,13 ‰	0,20 ‰	—	—	—	—	—
4½ „ „ „	0,17 ‰	—	—	—	—	—	—	—
5 „ „ „	0,15 ‰	0,10 ‰	—	—	—	—	—	—
6 „ „ „	—	—	—	—	—	—	—	—
7 „ „ „	0,07 ‰	—	—	—	—	—	—	—
Zugeführte Glykose	10 g	10 g	10 g	10 g	10 g	20 g	5 g	10 g

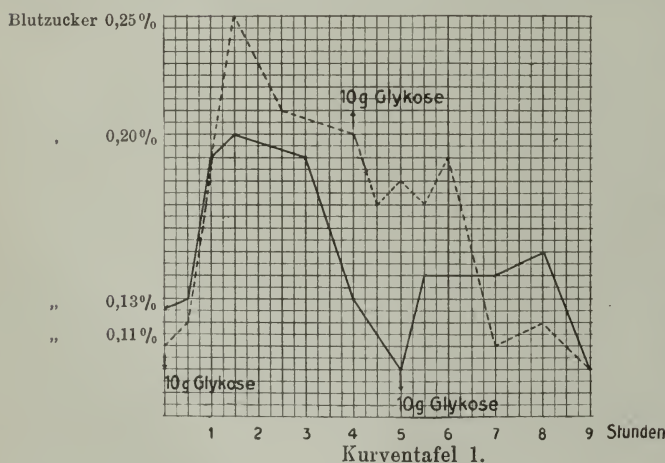
Aus den Versuchen geht hervor, dass schon 15 Minuten nach der Zuckerzufuhr eine schwache, aber deutliche Steigerung des Blutzuckers nachweisbar ist. Ihr Maximum erreicht die Hyperglykämie nach einer oder anderthalben Stunde; sie bleibt dann eine kurze Zeit konstant und sinkt gewöhnlich wieder rasch zurück (vgl. Kurventafel 2, S. 68). Zwischen Normaltieren und Hungertieren findet man deutliche Unterschiede, indem erstens bei den letzteren die absolute Höhe des Blutzuckerwertes etwas grösser ist (0,23 ‰, 0,20 ‰, 0,25 ‰ gegen 0,20 ‰, 0,20 ‰, 0,14 ‰, 0,17 ‰, 0,18 ‰). Doch ist zu bemerken, dass hier das Tier mit einem Tage Hunger nicht zu den Hungertieren gerechnet ist. Zweitens geht die Hyperglykämie bei den Normaltieren viel schneller zurück als bei den Hungertieren. Schliesslich ist zu bemerken, dass sämtliche Kaninchen vor und nach der Zuckerzufuhr keine Glykosurie aufwiesen. Beim Normaltier mit 20 g Glykose enthielt der Harn allerdings 0,11 ‰ Zucker, aber die Gesamtmenge betrug nur 7,5 mg. Der Harn wurde hier wie in allen anderen Versuchen mit Alkohol und Blutkohle entfärbt¹⁾. Der Unterschied zwischen Normaltieren und Hungertieren lässt sich bei anderer Versuchsanordnung noch viel deutlicher nachweisen, und zwar derart,

¹⁾ Vgl. S. 59.

dass man bei einem Hungerkaninchen eine zweite Zuckerlösung einführt, wenn die Wirkung der ersten abgeklungen ist oder auch noch, wenn sie noch andauert. Bei zwei derartigen Versuchen hatten die betreffenden Kaninchen fünf Tage gehungert; es ergab sich:

		Nr. 1.	Nr. 2.
Zucker per os. 10 g Glykose	Präformierter Zucker	0,126 %	0,11 %
	15 Min. nach der Zufuhr:	0,13 %	—
	30 „ „ „ „	0,15 %	0,12 %
	60 „ „ „ „	0,19 %	0,19 %
	1½ Std. „ „ „ „	0,20 %	0,25 %
	2 „ „ „ „	0,19 %	0,23 %
	2½ „ „ „ „	—	0,21 %
	3 „ „ „ „	0,19 %	0,19 %
	4 „ „ „ „	0,13 %	0,20 %
	5 „ „ „ „	0,10 %	—
10 g Glykose	30 Min. nach der zweiten Zufuhr:	0,14 %	0,17 %
	60 „ „ „ „ „	0,14 %	0,18 %
	1½ Std. „ „ „ „	—	0,17 %
	2 „ „ „ „	0,14 %	0,19 %
	3 „ „ „ „	0,15 %	0,11 %
	4 „ „ „ „	0,10 %	0,12 %
	5 „ „ „ „	0,12 %	0,10 %

Bei dem zweiten Kaninchen wurde die zweite Zuckerlösung nach der vierten Stunde, beim ersten nach der fünften Stunde gegeben. Bei dem ersten,



bei dem die Hyperglykämieschonabgeklungen war, fand eine unbedeutende Vermehrung des Blutzuckers statt, bei dem zweiten aber, bei dem noch Hyperglykämie herrschte, konnte die zweite Zuckerlösung zwar für die Dauer zweier Stunden das Sinken des Blutzuckers einigermaßen verhindern, von einer Steigerung ist aber keine

Rede. Behufs besserer Übersicht sind die Ergebnisse in Kurventafel 1 graphisch dargestellt.

Ein dritter Versuch wurde mit einem gut ernährten Kaninchen angestellt; es wies nach Zufuhr von 5 g Glykose eine Zunahme des Blutzuckers von 0,09 % auf 0,17 % auf. Nach drei Stunden war die Wirkung abgeklungen

¹⁾ Vgl. Bang, Biochem. Zeitschr. 38. 168. 1912.

und es wurden wiederum 10 g Glykose gegeben. Nach einer Stunde war der Zuckergehalt **0,18** %, nach zwei Stunden **0,13** %, nach zwei und einer halben Stunde nur **0,12** %. Nach vier Stunden wurden wieder 10 g Glykose gegeben und alsdann nach einer Stunde **0,17** %, nach zwei **0,20** %, nach drei **0,17** % und nach vier Stunden **0,11** % Zucker im Blut gefunden. Der Harn enthielt keinen Zucker. Die Ergebnisse dieser Reihe sind oben auf Seite 57 bei den gut ernährten Kaninchen in den beiden letzten Vertikalspalten der Tabelle als zwei gesonderte Versuche angeführt; die letzte Zuckerzufuhr ist jedoch nicht mitberücksichtigt.

Gegen die Beweiskraft dieser Versuche lässt sich anführen, dass der Zucker vielleicht nicht resorbiert worden ist und besonders für die zweite Zuckerzufuhr liegt die Annahme dieser Möglichkeit nahe. Deshalb wurde in einem Falle (Versuch Nr. 2 von S. 58) unmittelbar nach der letzten Blutzuckerbestimmung das Tier getötet und der Magen und Dünndarm auf Zucker untersucht. Der Darm enthielt keinen nachweisbaren Zucker, der Magen aber **1,43** g; folglich waren von den 20 g Zucker schon etwa **18,5** g resorbiert worden. Übrigens sprechen auch die Blutzuckerwerte selbst gegen die diskutierte Annahme. Der Zuckerwert steigt rasch in die Höhe, bleibt einige Zeit konstant und sinkt wieder zurück, und das harmoniert nicht mit einer verlangsamten Resorption. Im übrigen zeigen ältere und neuere Versuche an Hunden, dass schon in der ersten Stunde eine sehr grosse Zuckermenge resorbiert werden kann. Bei Kaninchen, bei denen die Verdauung bekanntlich kontinuierlich fortgeht, ist anzunehmen, dass der Übergang des Zuckers in den Darm langsamer erfolgt. In dem eben angeführten Versuch war sicher die Resorption ungewöhnlich schnell¹⁾. (Im Magen findet bekanntlich keine Resorption statt.)

Das wichtigste Ergebnis der angeführten Versuche ist gewiss die Tatsache, dass die Hyperglykämie nach Zufuhr von Traubenzucker beim Hungertier grösser ist als bei Normaltieren, und weiter, dass eine zweite Zuckerzufuhr eine geringere Steigerung des Blutzuckers bewirkt als die erste. Die Folgerung liegt nahe, dass die Hungerleber nicht zur Glykogenbildung bereit ist, dass aber, nachdem einmal erst durch den Reiz des resorbierten Zuckers eine solche begonnen hat, die Leber nunmehr auch den Zucker besser in Glykogen umzubilden und zurückzuhalten vermag. Hofmeister sah den „Hungerdiabetes“ als eine Ernährungsstörung an, bei welcher die Hunde sich wie Diabetiker verhalten. Die unvollkommene Glykogenbildung der Leber definiert diese Ernährungsstörung, welche tatsächlich an die Verhältnisse beim Diabetes erinnert.

So gut dies alles aber auch harmoniert, so ist die Sache damit doch noch nicht erledigt und tatsächlich sind die Verhältnisse weit komplizierter.

¹⁾ Vgl. unten S. 60.

Es ist wahr, dass die Hyperglykämie bei Karenztieren etwas grösser ist, aber gegenüber den eingeführten 10 g Glykose spielt doch eine Differenz des Blutzuckers von 0,05%—0,1% absolut keine Rolle, da die absolute Zuckermenge des Blutes nur 50 bis höchstens 100 mg Zucker ausmacht. Bildet die Leber demnach von den eingeführten 5—8 g Zucker beim Hunger 90—95% zu Glykogen um, so kann man unmöglich von einer unvollkommenen Glykogenbildung sprechen. Es war also nötig, spezielle Versuche hierüber anzustellen.

Versuch Nr. 1. Kaninchen. Gewicht 2000 g. Sechs Tage Hunger. 28. III. 12 Uhr 50 pm Blutzuckerbestimmung = 0,10%. 1 Uhr pm. 10 g Glykose in 50 ccm Wasser (und einige Tropfen Salzsäure, um den Übergang in den Darm zu befördern). Nach einer halben Stunde gefunden: 0,15% Blutzucker, nach einer Stunde 0,20%. Das Kaninchen wurde jetzt durch Nackenschlag getötet. Im Magen gefunden: 5,13 g Zucker, im Darm 0,550 g; folglich sind 4,32 g resorbiert worden. Die Leber (43 g) enthielt 104 mg freien Zucker und 686 mg als Glykogen. Der Mehrbetrag des Zuckers im Blut und Lymphe kann nur etwa 200 mg ausmachen. Folglich sind von den eingeführten 10 g Zucker nur 6,7 g wiedergefunden, davon weniger als 1 g (genauer 790 mg) oder etwa 18% des resorbierten Zuckers in der Leber. Hierbei ist alles Glykogen als neugebildet in Rechnung gestellt, während tatsächlich die Hungerleber immer etwas Glykogen enthält. Nicht weniger als 3,3 g Zucker sind demnach verschwunden.

Versuch Nr. 2. Kaninchen 2000 g. Fünf Tage Hunger. Präformierter Blutzucker = 0,11%. 10 g Glykose mit 100 ccm Wasser durch die Sonde eingeführt. Nach 30 Min. 0,14% Blutzucker, nach 60 Min. 0,15%. Sofort nach der letzten Blutentnahme wurde das Tier durch Nackenschlag getötet. Im Magen gefunden: 5,3 g Glykose, im Darm 0,73 g, also 4 g resorbiert. In der Leber (33 g) waren 80 mg freie Glykose und 107 mg Glykogen, zusammen 187 mg oder nur 4,6% des resorbierten Zuckers. Der Mehrbetrag in Blut und Lymphe war etwa 60 mg. Es wurden folglich 6,2 g wiedergefunden und das Defizit betrug nicht weniger als 3,8 g.

Versuch Nr. 3. Kaninchen 2000 g. 4½ Tage Hunger. Blutzucker = 0,10%; 10 g Glykose in 100 ccm Wasser. Da die Einführung durch Sonde misslungen war, wurde die Zuckerlösung mit einer Kanüle direkt in den Magen eingeführt; hierzu war eine ganz kleine Laparotomie nötig. Nach zwei Stunden war der Blutzuckergehalt 0,16%. Das Kaninchen wurde getötet (Nackenschlag). Der Magen enthielt 3,04 g Zucker, der Darm 0,356 g, die Leber (68 g) 0,281 g als Zucker und 1,50 g als Glykogen, der Mehrbetrag in Blut und Lymphe war etwa 120 mg; zusammen 5,30 g. Das Defizit betrug also 4,7 g Zucker. Von dem resorbierten Zucker sind 7% in der Leber wiedergefunden.

Die Versuche lieferten also das überraschende Ergebnis, dass von der resorbierten Zuckermenge der allergrösste Teil weder in der Leber,

noch im Blut (und in der Lymphe) nachweisbar ist. Und da auch der Harn unter diesen Umständen keinen Zucker enthält, so ist er einfach verschwunden, oder richtiger nicht aufzufinden. Ähnliche Beobachtungen wurden früher am Menschen bei Ikterus gemacht. Die ikterische Leber bildet kein Glykogen, trotzdem ist die Assimilationsgrenze für Glykose die normale. In Versuchen bei Kaninchen [nach Gallengangunterbindung waren unter solchen Umständen auch die Muskeln glykogenarm¹⁾]. Welche Möglichkeiten liegen hier vor? Der Dünndarminhalt ist zuckerhaltig. Denkbar wäre, dass das Coekum den fehlenden Zucker enthalten könne; aber das ist nicht der Fall. Abgesehen von den zahlreichen Untersuchungen über die schnelle Resorption des Zuckers aus dem Darne, wurde im Versuche Nr. 3 vergebens nach Zucker hier gefahndet. Die weitere Möglichkeit, dass der Zucker einer fermentativen (bakteriellen) Gärung im Darmkanal unterlegen ist, ist sehr unwahrscheinlich. Der Mageninhalt ist steril und im Dünndarm ist die Gärung unerheblich. Weiter ist denkbar, dass der resorbierte Zucker verbrannt ist, aber das ist schon aus dem Grunde ausgeschlossen, weil der Hungerstoffwechsel nicht so rasch — im Verlauf von 30—60 Minuten — geändert wird und selbst in diesem Falle müssten die Tiere etwa 80 g Zucker pro Tag verbrennen, was nicht zutrifft. Es bleibt also nur die Annahme übrig, dass die Tiere ausser der Leber auch andere Kohlenhydratdepots besitzen müssen, die den Zucker sehr schnell aufzunehmen und festzuhalten vermögen. Dass in diesem Sinne der Muskel als Glykogenbilder in Betracht kommt, ist von vornherein nicht sehr wahrscheinlich, denn man hat keinen Grund, anzunehmen, dass die glykogene Fähigkeit des Muskels ausgiebiger sei als die der Leber. Andererseits wäre denkbar, dass der Muskel den Zucker als solchen aufnehmen könnte. Untersuchungen hierüber sind nicht angestellt worden, doch dürfte diese Eventualität nach weiteren Erfahrungen bei intravenöser Injektion nicht wahrscheinlich sein. Dagegen hat es sich interessanterweise herausgestellt, dass die Darmwand Zucker festzuhalten vermag. Im Versuch Nr. 2 wurden in dem Dekokt aus dem ausgewaschenen Dünndarm 240 mg Zucker oder nicht weniger als etwa 0,6% des Darmgewichtes gefunden, im Versuch Nr. 3 in dem Dekokt aus Magen, Dünndarm und Coekum 355 mg oder 0,24%. Die ausgewaschenen Därme waren wasserreicher als ursprünglich. Aus den Analysen geht also hervor, dass insbesondere der Dünndarm nicht ganz unbedeutende Mengen Zucker festzuhalten vermag und es ist plausibel, dass hierdurch die Resorption verlangsamt wird. Doch genügen diese Zuckermengen keineswegs, um das Defizit von mehreren Gramm zu erklären, und es müssen noch andere Depots vorkommen.

Dass die Leber in der ersten Stunde so gut wie kein Glykogen bildet, ist gleichfalls eine überraschende Tatsache, die weiterhin beweist, dass die Hungerleber nicht zur Glykogenbildung bereit ist. Diese Erscheinung ist

¹⁾ Vgl. Weintraud, v. Noordens Handbuch d. Path. d. Stoffwechsels. 1. 768. 1906.

aber keineswegs eine neue Beobachtung. Schon Külz¹⁾, welcher die optimale Zeit der Glykogenbildung an Hungerkaninchen feststellte — sie ist bekanntlich 16 Stunden nach dem Zuckerzufuhr —, bemerkt ausdrücklich, dass er bei einer Versuchsdauer unter vier Stunden keine deutliche Glykogenbildung gefunden hatte. Die Tragweite dieses Phänomens hat aber bis jetzt meines Wissens niemand berücksichtigt. Andererseits sprechen alte Versuche von Heidenhain²⁾ u. a. gegen die hier gewonnene Auffassung; bei ihnen wurde nach Einspritzung von Zucker in die V. porta bei Hungerkaninchen sogar sehr schnell eine nicht unbedeutende Glykogenbildung nachgewiesen. Die betreffenden Bestimmungen sind aber sehr unzuverlässig. Sollten die hier in den Vordergrund gerückten neueren Befunde auch beim Menschen — wenn auch vielleicht minder ausgesprochen — für normale Individuen zutreffen, so würde das bedeuten, dass die alimentäre Glykosurie bzw. Hyperglykämie keineswegs eine Funktionsprüfung der Leber allein darstellt. Sind tatsächlich diese noch unbekannten Kohlenhydratdepots bereit, den überschüssigen Zucker aufzunehmen, so wird dadurch einer unzureichenden Glykogenbildung der Leber mehr oder minder vollständig entgegengewirkt. Und umgekehrt: sind sie nicht normal funktionsfähig, so könnte es sich sehr wohl ereignen, dass trotz normaler Glykogenbildung der Leber, der noch immer an der letzteren vorbeigehende Zucker (vgl. die Versuche mit normalen Kaninchen) nicht zur Aufspeicherung gelangen kann und demnach Hyperglykämie und Glykosurie eintreten.

Eine gewisse Bestätigung dieser Auffassung bilden Versuche von Michaud³⁾ an Hunden mit Eckscher Fistel. Nach Zufuhr von 100 g Glykose war der Blutzuckergehalt unverändert normal (0,075 %, 0,067 %, 0,112 %), obwohl hier der Zucker direkt in den grossen Kreislauf übergeht. Weiter ist auch klar, dass diese sonstigen Depots, die vielleicht (vgl. Adrenalindiabetes) schnell mobilisiert werden können, für die ganze Lehre vom Diabetes grosse Bedeutung besitzen müssen. Ausdrücklich will ich jedoch hervorheben, dass die gefundenen Tatsachen keineswegs endgültig für die vorgelegte Auffassung entscheidend sind. Ihre Bedeutung besteht vielmehr hauptsächlich darin, die Aufmerksamkeit darauf gelenkt zu haben, dass die Leber nicht das einzige Moment bei der Resorption des Zuckers bildet; ferner bringen sie die Anregung zur Erforschung der übrigen Depots. Erst wenn diese Depots gefunden worden sind, kann man ihre Bedeutung näher diskutieren und beurteilen. In den folgenden Abschnitten komme ich auf diese Verhältnisse zurück.

Nach und nach kommt auch bei den Karenztieren die glykogene Funktion der Leber zum Vorschein. In einem meiner Versuche war 10 Stunden

¹⁾ Külz, Pflügers Arch. **24**. 1. 1881.

²⁾ Zit. nach Naunyn, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **3**. 85. 1875.

³⁾ Michaud, Verhandl. d. deutsch. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911. S. 561.

nach der Zuckerzufuhr die Leber schon sehr glykogenreich geworden. Dock¹⁾ fand an Hungerkaninchen 4 Stunden nach der Zuckerzufuhr reichliche Glykogenmengen in der Leber und Kälz (l. c.) stellte nach Zufuhr von 21 g Glykose an Hungerkaninchen (6 T. Hunger) 0,215 g Glykogen (4 St. nachher), bzw. 0,843 g (8 St.), 1,177 g (12 St.) und 2,427 g (16 St.) fest. Seine Werte sind Minimalwerte. Bei Verwendung von 5 g Saccharose war der Glykogengehalt nach 4 Stunden 0,225 g und 0,180 g, nach 8 Stunden 0,67 g und 0,419. Es erscheint also nicht unwahrscheinlich, dass der Zucker aus den Depots nach und nach in die Leber übergeht.

Schliesslich sei auf die Tatsache aufmerksam gemacht, dass die Leber etwas freien Zucker enthält, nämlich in Nr. 1 0,23 %, in Nr. 2 0,24 % und in Nr. 3 0,41 %. Da das Blut durchweg weniger Zucker enthielt und die Leber blutreich ist, so muss der wahre Zuckergehalt der Leber noch höher sein. Bei der intravenösen Zuckerzufuhr werden wir derselben Erscheinung begegnen.

Beim Vergleich zwischen Mensch, Hund und Kaninchen ergibt sich, dass der Mensch nach Zufuhr von Glykose eine nur unbedeutende Hyperglykämie, aber dennoch Glykosurie aufweist, dass umgekehrt das Kaninchen eine recht erhebliche Hyperglykämie ohne Glykosurie und der Hund schliesslich eine bedeutende Hyperglykämie mit Glykosurie zeigt. Diese Verhältnisse zeigen, dass man die am Tiere und besonders am Kaninchen gewonnenen Ergebnisse nur mit grosser Vorsicht auf den Menschen übertragen darf.

b) Galaktose.

Über alimentäre Galaktosämie bei Menschen hat Leire mittelst der Mikromethode einige Versuche mit folgenden Ergebnissen angestellt.

Datum	Name	Körpergewicht	dargereicherte Galaktose Menge	Blutzucker						Harnzucker %	Gesamtausscheidung g
				vorher	n. 1/2 St.	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.		
25./2.	O. S.	64 kg	20 g	0,11 %	0,11 %	0,17 %	0,16 %	0,09 %	—	0	0
27./2.	„ „	„	40 g	0,09 %	0,13 %	0,12 %	0,10 %	—	—	bis 0,8	1,00
6./3.	N. O.	71,5 kg	20 g	0,08 %	0,09 %	0,13 %	0,11 %	0,10 %	0,10 %	bis 1	0,23
8./3.	„ „	„	40 g	0,08 %	0,11 %	0,16 %	0,13 %	0,12 %	0,11 %	bis 3,0	1,84

Nach Zufuhr von 20 g Galaktose ist der Blutzucker erst nach einer Stunde angestiegen und hat nach dieser Zeit zugleich sein Maximum erreicht. Nach 40 g Galaktose findet man schon nach 1/2 Stunde eine Steigerung, welche nach einer Stunde das Maximum aufweist. (Die Galaktose wurde morgens nüchtern gegeben.) Der Harnzucker erschien überall eine halbe Stunde später. Merkwürdig ist, dass bei O. S. 20 g Galaktose ohne Harnzuckerbildung einen

¹⁾ Dock, Pflügers Arch. 5. 576. 1872.

grösseren Blutzuckerwert bewirkt als 40 g, bei welchen Ausscheidung des Zuckers durch den Harn erfolgt. Es liegt kein Grund vor, die betreffenden Analysen für unrichtig zu halten, da die Werte nach einer Stunde und zwei Stunden gut übereinstimmen. Endlich findet man in den beiden Fällen O. S. und N. O. keine Übereinstimmung zwischen den Blut- und Harnzuckerwerten. Die Versuche zeigen, wie schwierig die Verhältnisse liegen und wie wenig wir dieselben zurzeit noch übersehen können. Systematische Untersuchungen über das Verhalten des Blutzuckers beim normalen Menschen nach Zufuhr von verschiedenen Zuckerarten sind also sehr wünschenswert, ebenso grössere Versuchsserien an einer und derselben Versuchsperson.

Aus Leires Versuchen geht hervor, dass eine geringe Galaktosemenge, die nur eine unerhebliche Hyperglykämie bewirkt, dessenungeachtet eine recht grosse Zuckerausscheidung veranlasst. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, dass die Galaktose als solche ausgeschieden wird. Höchst wahrscheinlich liegen die Verhältnisse beim Hunde ebenso, obwohl wir keine darauf sich beziehenden Blutzuckerbestimmungen besitzen, und im folgenden kann gezeigt werden, dass auch das Kaninchen keine Ausnahme macht.

Zeit nach der Zuckerzufuhr	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4
	Blutzuckergehalt			
Präformierter Zucker	0,08 ‰	0,09 ‰	0,11 ‰	0,10 ‰
10 Minuten	0,11 ‰	—	—	—
15 „	—	0,10 ‰	—	—
20 „	0,15 ‰	—	—	—
30 „	0,14 ‰	0,13 ‰	0,12 ‰	0,15 ‰
45 „	0,18 ‰	0,18 ‰	—	—
60 „	0,19 ‰	0,20 ‰	0,13 ‰	0,15 ‰
1½ Stunden	0,19 ‰	0,26 ‰	—	—
2 „	0,18 ‰	—	0,12 ‰	0,11 ‰
3 „	0,18 ‰	0,27 ‰	—	0,10 ‰
4 „	0,14 ‰	0,20 ‰	—	—
5 „	0,13 ‰	0,15 ‰	—	—
6 „	0,09 ‰	0,14 ‰	—	—
7 „	—	0,13 ‰	—	—

Die Kaninchen Nr. 1 und 2 erhielten 10 g Galaktose, Nr. 3 und 4 dagegen nur 2 g Galaktose; sie schieden sämtlich Zucker mit dem Harn aus: Nr. 1 2,09 g, Nr. 2 2,75 g, Nr. 3 0,11 g und Nr. 4 0,11 g. Der Harn vor und nach dem Versuche war zuckerfrei. Sämtliche Tiere waren gut ernährte Kaninchen. Es ist bemerkenswert, konstatieren zu können, dass dasselbe Kaninchen (Nr. 3), das eine Steigerung der Glykose von 0,10 ‰ bis 0,25 ‰ ohne Glykosurie ertragen kann, auf eine Konzentration der Galaktose im Blute von 0,02 ‰ mit Zuckerausscheidung reagiert. Die Galaktose ist für die Kaninchenniere ein Fremdkörper, welcher entfernt wird.

c) Disaccharide: Maltose, Saccharose, Laktose.

Zeit nach der Zuckerzufuhr	(Guternährtes Tier)	(Hungertier)	(Guternährtes Tier)	(Guternährtes Tier)
	10 g Maltose	10 g Saccharose	10 g Saccharose	10 g Laktose
Blutzuckergehalt				
Präformierter Zucker	0,08 %	0,11 %	0,09 %	0,09 %
15 Minuten	0,10 %	—	0,09 %	0,10 %
30 „	0,16 %	0,17 %	0,09 %	0,09 %
45 „	0,21 %	—	0,13 %	0,12 %
60 „	0,20 %	0,19 %	0,10 %	0,13 %
2 Stunden	0,20 %	0,19 %	0,10 %	0,10 %
3 „	0,16 %	0,19 %	0,09 %	0,09 %
4 „	0,11 %	0,16 %	0,08 %	—
5 „	—	0,13 %	—	—
6 „	—	0,10 %	—	—

Nach Zufuhr von Maltose verhält sich das Kaninchen wie bei der alimentären Glykosämie. Bemerkenswert ist, dass Glykose, Galaktose und Maltose etwa gleich schnell resorbiert werden. Die Frage bleibt offen, ob die Maltose im Darmkanal hydrolysiert worden ist; denn es wurde nicht untersucht, ob die Maltose als solche resorbiert worden ist. Für die Saccharose ist diese Frage jedoch zu beantworten, denn hier sind die reduzierenden Zuckerarten Glykose und Fruktose bestimmt worden. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist die Spaltung der Saccharose schon im Darm vor sich gegangen, da parenteral zugeführte Saccharose im Blute nicht hydrolysiert wird. Nicht unwichtig ist es weiter, dass der Anstieg der Blutzuckerkurve hier ebenso schnell einsetzt, wie nach den Monosen. Die zwei Saccharoseversuche erweisen weiter den Unterschied zwischen gut ernährten und Hungertieren sehr schön. Was die Laktose betrifft, so wird diese — soweit man aus einem Versuch ein Urteil gewinnen kann — etwas langsamer als die übrigen Zuckerarten resorbiert. Da das entsprechende Enzym, die Laktase, im Kaninchendarm fehlt, wurde vielleicht die Laktose als solche resorbiert. Wie weit sie in der Leber umgebildet worden ist oder als solche im Blute zirkulierte, ist nicht sicher ermittelt worden, wahrscheinlich ist letzteres zutreffend. Jedenfalls wird im Blute Laktose nicht hydrolysiert und eine Zuckerausscheidung durch den Harn kam hier gleichfalls nicht vor. Die Laktose verdient zweifellos eine sorgfältige Untersuchung mittelst der Mikromethode.

Mit der fehlenden bzw. höchst unbedeutenden Blutzuckersteigerung stimmen die Befunde von Otto (l. c.) sowie von Kautsch und Socin¹⁾ überein, dass Kaninchen bei Fütterung mit Milchzucker kein Glykogen bilden.

¹⁾ Kautsch und Socin, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 31. 398. 1893.

d) Stärke.

Wie oben bemerkt, wird eine alimentäre Glykosurie nach Stärkefütterung als pathologische Erscheinung angesehen. Sowohl Naunyn wie v. Noorden setzen die Assimilationsgrenze der Stärke gleich unendlich, ebenso Hofmeister, nach welchem das charakteristische Merkmal des Hungerdiabetes eben die Zuckerausscheidung nach Stärke darstellt. Hofmeister erklärt die fehlende Glykosurie bei normalen Individuen nach Stärkezufuhr dadurch, dass die Stärke nur nach und nach im Darmlumen diastatisiert wird, und folglich, da die Resorption mit der Zuckerbildung Schritt hält, keine Überschwemmung des Portablutes mit Zucker eintritt, der Zucker also immer nur in solchen Mengen der Leber zugeführt wird, die sie verarbeiten kann.

Dieser Auffassung schlossen sich die späteren Autoren, aber — wie ich glaube — mit Unrecht, an, denn die Sache liegt zweifellos etwas anders. Die Umbildung der Stärke in Zucker geht z. B. bei Einwirkung von Ptyalin unglaublich schnell vor sich, wenn die Stärke verkleistert ist, während umgekehrt bekanntlich die nichtgequollenen Stärkekörner nur langsam diastasiert werden. Es liegt kein Grund für die Annahme vor, dass die Pankreasdiastase die Stärke minder rasch hydrolysiert. Nun kommt beim Menschen Stärke in der Nahrung nur im verkleisterten Zustande vor und das gleiche gilt auch von der Fütterung des Hundes mit Stärke, dem sie ebenfalls wohl immer im gequollenen Zustande (Brot, Brei) dargereicht wird. Man kann also a priori annehmen, dass die ganze Stärkemenge, wenn sie den Magen passiert hat, sehr schnell — nach einigen Minuten — in Zucker umgebildet worden ist. Dagegen wird sie im Magen selbst noch nicht verzuckert. Aller Wahrscheinlichkeit nach kann die Stärke deshalb keine alimentäre Glykosurie beim Menschen (und Hunde) bewirken, weil sie der Magen nur nach und nach in den Darm überführt. Dem Magen muss also eine nicht zu unterschätzende Bedeutung als Reservoir für stärkehaltige Nahrung zukommen; er ist es, der die alimentäre Glykosurie nach Stärkezufuhr verhindert. Will man aber untersuchen, ob Stärke überhaupt eine solche Glykosurie bewirken kann, so muss man vor allem dafür Sorge tragen, dass sie den Magen rasch verlässt: man muss sie am besten als Lösung darreichen und zwar nüchtern bei leerem Magen. Davor warnen aber die Kliniker, weil „unberechenbare“ Folgen eintreten können — nämlich Glykosurie! Diese Folgen sind aber durchaus physiologischer Art, wie man sie aus unserer Kenntnis der Magen- und Darmfunktion erwarten kann.

Bei den Pflanzenfressern liegt die Sache etwas anders, insofern von ihnen immer ungekochte Stärke gefressen wird, die wahrscheinlich hier nur langsam diastatisiert wird. Weiter ist die Stärkenahrung sehr voluminös und dürfte demgemäß langsamer in den Darm übertreten. Es hat demnach Bedeutung, zu erforschen, wie sich gekochte Stärke sowohl als Stärkelösung, wie

auch als gewöhnliche Nahrung, Rüben usw., hier verhält. Weiter ist es nötig den Ernährungszustand der Tiere zu berücksichtigen.

Derartige Versuche sind von mir an Kaninchen angestellt worden; ich bespreche zuerst diejenigen mit reiner Stärkelösung.

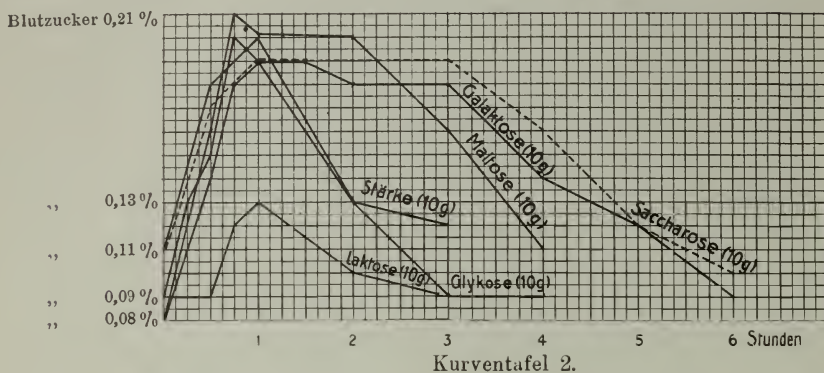
Zeit nach der Stärkezufuhr	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5
	Blutzuckergehalt				
Präformierter Zucker	0,10 %	0,11 %	0,12 %	0,11 %	0,12 %
30 Minuten	0,20 %	0,18 %	0,17 %	0,14 %	0,16 %
60 Minuten	0,28 %	0,20 %	0,20 %	0,16 %	0,15 %
1½ Stunden	0,24 %	—	—	0,15 %	0,14 %
2 „	—	0,13 %	0,17 %	0,16 %	0,13 %
2½ „	0,18 %	—	—	—	—
3 „	—	0,12 %	0,10 %	0,13 %	0,12 %
4 „	0,11 %	—	—	0,09 %	—
5 „	0,11 %	—	—	0,09 %	—

Hungertiere waren: Nr. 1 (1 Tag Hunger), 4 (4½ Tag) und 5 (6 Tage); die Versuche Nr. 2 und 3 sind mit demselben Kaninchen angestellt. Nr. 2 erhielt nur 5 g Stärke, die übrigen 10 g.

Aus diesen Versuchen ersieht man, dass die Stärkelösung immer eine recht erhebliche, in einem Falle sogar eine sehr beträchtliche Hyperglykämie bewirkt hat. Ferner ergibt sich, dass die Hyperglykämie nach Stärkezufuhr ebenso rasch eintritt und etwa dieselbe Zeit andauert wie nach Glykosezufuhr, mit dem Unterschiede allerdings, dass die absolute Höhe des Zuckerwertes hier nicht die gleichen Werte wie nach Zuckerzufuhr erreicht und ferner, dass kein Unterschied zwischen Hungertieren und guternährten Tieren zu finden ist. Letzteres ist wahrscheinlich darin begründet, dass die Stärke in 150 ccm Wasser gelöst war (bei grösserer Konzentration ist sie gelatinös), und da die Kaninchen recht klein waren — sie wogen weniger als 2 kg — so ist anzunehmen, dass der infolge des Hungers geschwächte Organismus die Stärkelösung nicht mit derselben Geschwindigkeit in den Darm überführen konnte, wie die minder voluminöse Zuckerlösung. Für diese Deutung spricht der Umstand, dass 5 g Stärke bei dem normalen Kaninchen Nr. 2 sogar eine stärkere Hyperglykämie hervorriefen als 10 g bei den Hungertieren; die Hyperglykämie war auch stärker als die nach Zufuhr von 5 g Glykose beobachtete. Die Stärkeversuche haben also die theoretische Überlegung zur Evidenz bestätigt: Stärke an sich kann — ebensowohl wie Glykose — Hyperglykämie und, bei geeigneten Tieren, wahrscheinlich auch Glykosurie bewirken.

Vergleicht man die Hyperglykämie nach Einführung von verschiedenen Zuckerarten, so erweist sich der Unterschied, abgesehen von der

Laktose, als nicht sehr gross, wie die Kurventafel 2 zeigt. Sämtliche Versuche, mit Ausnahme derjenigen mit Saccharose und Glykose, sind an Hungerkaninchen angestellt.



Es bleibt noch zu untersuchen, wie sich gewöhnliche stärkehaltige Nahrung in dieser Beziehung verhält. Die Versuche wurden hauptsächlich an Hungerkaninchen angestellt, die mit gekochten oder ungekochten Rüben — in einem Falle mit Kartoffeln — gefüttert wurden. Da die Tiere Futter ad libitum erhielten und dasselbe nach und nach verzehrt wurde, sind diese Versuche etwas von denen mit Stärkefütterung verschieden, da hier alle Stärke auf einmal eingeführt wurde.

Zeit nach dem Beginn der Fütterung	Nr. 1		Nr. 2		Nr. 3		Nr. 4		Nr. 5	
	Zucker- gehalt des Blutes	unge- kochte Rüben ge- fressen	Zucker- gehalt des Blutes	unge- kochte Rüben ge- fressen	Zucker- gehalt des Blutes	ge- kochte Rüben ge- fressen	Zucker- gehalt des Blutes	ge- kochte Rüben ge- fressen	Zucker- gehalt des Blutes	unge- kochte Kart- offeln ge- fressen
Präformierter Zucker	0,12 %	—	0,10 %	—	0,10 %	—	0,09 %	—	0,10 %	—
30 Minuten	0,15 %	85 g	0,09 %	25 g	0,12 %	85 g	0,13 %	64 g	—	—
60 „	0,15 %	107 „	0,10 %	65 „	0,15 %	152 „	0,13 %	90 „	0,11 %	170 g
1½ Stunden	0,15 %	—	0,15 %	75 „	0,16 %	192 „	0,15 %	102 „	—	—
2 „	0,13 %	127 „	0,16 %	85 „	0,15 %	—	0,12 %	—	0,10 %	200 „
2½ „	0,11 %	247 „	0,13 %	150 „	—	—	0,13 %	134 „	—	—
3 „	0,09 %	—	0,14 %	190 „	0,12 %	204 „	0,10 %	—	0,09 %	350 „
4 „	—	—	—	220 „	0,11 %	290 „	0,09 %	152 „	—	—
5 „	—	—	0,14 %	—	0,11 %	—	—	—	—	—
6 „	—	—	0,10 %	—	—	—	—	—	—	—

Die Versuche zeigen ganz unzweifelhaft, dass bei hungrigen Kaninchen eine Hyperglykämie nach Nahrungsaufnahme vorkommen kann, wenn das Tier vorher einige Zeit gehungert hat. Diese Hyperglykämie ist also eine durchaus physiologische Erscheinung. Bemerkenswert ist, dass die ungekochte Stärke ebensogut Hyperglykämie bewirkt, wie die verkleisterte. Das Ansteigen des

Blutzuckerwertes beginnt etwas später (nach 1 bis 1½ Stunden) als nach Zufuhr von Stärkelösung und Zucker (½ bis 1 Stunde). Ferner ist es von Bedeutung, zu konstatieren, dass nur das erste Futter auf den Blutzucker-gehalt einwirkt, während die späteren Portionen ganz indifferent bleiben, trotzdem sie der Menge nach viel grösser sind. Der letzte Versuch (Nr. 5) gibt hierfür eine Bestätigung und Erklärung. Bei diesem guternährten Kaninchen hat die Fütterung mit sogar 350 g Kartoffeln, die etwa 70 g Stärke enthalten absolut keine Hyperglykämie hervorgerufen, während z. B. im Versuch Nr. 4 der Blutzuckerwert schon nach Zufuhr von 64 g Rüben mit etwa 6 g Stärke von 0,09 % auf 0,13 % gestiegen ist. Die Erklärung hierfür ist selbstverständlich die, dass bei dem gut ernährten Kaninchen das Futter längere Zeit im Magen verweilt, während es bei Hungertieren z. T. schnell in den Darm übergeht und hier rasch diastatisiert wird. Aus den obigen Versuchen geht also die Bedeutung des Magens für den Blutzuckergehalt ganz überzeugend hervor¹⁾, er stellt das eine entscheidende Moment der alimentären Hyperglykämie dar. Doch können bei verschiedener Nahrung auch die Kohlenhydrate im Darm verschieden schnell verzuckert werden, wie die Versuche von Cohnheim und Klee²⁾ zeigen.

Es fragt sich schliesslich, wie weit die beim Kaninchen gefundenen Ergebnisse auch für den Menschen Gültigkeit besitzen, ob also bei einem normalen, nüchternen Menschen nach der Nahrungsaufnahme Hyperglykämie auftritt oder nicht. Folgende Versuche von Leire können hierüber orientieren.

J. J. (Neurasthenie). Morgens nüchtern **0,08 %** Blutzucker. Frühstück 200 g Haferbrei und 400 ccm Milch (etwa 50 g Kohlenhydrate); Blutzuckerwert nach ½ Std. **0,10 %**, nach 1 Std. **0,10 %**, nach 2 Std. **0,085 %**.

2. G. J. (Emphysem). 71,5 kg. Morgens nüchtern **0,11 %** Blutzucker; Frühstück 460 g Haferbrei und 400 ccm Milch (etwa 120 g Kohlenhydrate); Blutzuckerwert nach einer Stunde **0,13 %**, nach zwei Stunden **0,13 %**, nach drei Stunden **0,16 %**.

3. Der oben (S. 63) bei dem Galaktoseversuch erwähnte Patient O. S. zeigte morgens nüchtern **0,09 %** Blutzucker. Er erhielt 40 g Galaktose; nach zwei Stunden war der Blutzuckerwert wieder auf **0,10 %** gesunken und die Zuckerausscheidung mit dem Harn praktisch vorüber; sie war von 1 % auf 0,25 % abgesunken und eine Stunde später fand sich überhaupt kein Harnzucker mehr. O. S. bekam jetzt sein gewöhnliches Frühstück (Butterbrot und Milch). Nach einer Stunde: **0,12 %** Blutzucker, nach zwei Stunden wieder **0,10 %**. Nach dem Mittagessen stieg der Blutzucker auf **0,11 %**.

4. H. B. (Neurosis ventriculi). Morgens nüchtern **0,10 %** Blutzucker; eine

¹⁾ Die Opiumwirkung auf die Glykosurie beim Diabetes lässt sich vielleicht in Übereinstimmung hiermit durch die Lähmung der Magenmotilität erklären. (Untersuchungen hierüber sind im hiesigen Institut im Gange.)

²⁾ Cohnheim und Klee, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 78. 464. 1912.

Stunde nach dem Frühstück (300 g Haferbrei) **0,11 %**, zwei Stunden nach demselben **0,11 %**.

Die angeführten Versuche zeigen, dass auch beim Menschen eine kleine Steigerung des Blutzuckerwertes nach den Mahlzeiten vorkommen kann, dass diese also eine physiologische Erscheinung ist. Die Werte sind, abgesehen von Nr. 2, recht unbedeutend, aber doch sicher nachweisbar. Dagegen erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass der Fall G. J. einer abnormen Steigerung entspricht; als Emphysematiker hat der Patient wohl auch einen vermehrten Kohlensäuregehalt des Blutes, und jede Asphyxie ist wahrscheinlich von einem abnormen Zuckerstoffwechsel begleitet. (Vgl. S. 104). Die 3 Versuchspersonen hatten keine Glykosurie; das beweist, dass nicht jede Hyperglykämie beim Menschen eine solche mit sich bringen muss.

Eine alimentäre Hyperglykämie nach Einnahme von grösseren Kohlenhydratmengen ist also eine physiologische Erscheinung. In mehreren der obigen Tabellen tritt ferner nach dem Verschwinden der Hyperglykämie eine geringe Hypoglykämie in Erscheinung, die übrigens auch frühere Autoren erwähnt haben (z. B. Lépine).

Wieweit andere Nahrungsmittel als Kohlenhydrate, vor allem Eiweiss eine alimentäre Hyperglykämie bewirken, ist noch sehr wenig untersucht. Roth¹⁾ fand kürzlich, dass bei Hunden nach Fütterung mit Rindfleisch der Blutzuckergehalt im Laufe von 2—4 Stunden auf 0,14 % bis 0,21 % ansteigt gegenüber dem Ursprungswerte 0,09 % bis 0,12 %. Fütterungsversuche mit Aminosäuren an Kaninchen sind von mir angestellt worden, aber noch nicht abgeschlossen.

7. Die täglichen Schwankungen des Blutzuckers.

Ausser den stündlichen Schwankungen des Blutzuckers, welche durch die Nahrungsaufnahme bedingt sind und im vorstehenden Abschnitt tatsächlich nachgewiesen werden konnten, lassen sich auch geringe tägliche Schwankungen erkennen. Sie sind trotz ihrer Geringfügigkeit ziemlich konstant.

An Kaninchen und Hunden haben Oppler und Rona (l. c.) über 8 Tage sich ausdehnende Bestimmungen ausgeführt, deren Zahlenergebnisse folgende Übersicht erkennen lässt. Kaninchen: Nr. 2: 0,10—0,09—0,08—0,12—0,08—0,08—0,13. Nr. 3: 0,12—0,09—0,10—0,06—0,11—0,19. Nr. 4: 0,09—0,10—0,09. Hunde: Nr. 1: 0,09—0,10—0,09—0,10. Nr. 2: 0,10—0,07—0,08—0,09—0,09. Nr. 3: 0,09—0,09—0,08—0,09. Nr. 4: 0,08—0,07—0,08—0,07—0,08—0,08—0,08—0,08.

Die Differenzen beim Kaninchen sind grösser als beim Hund. Einige eigene Versuche an Kaninchen an zwei aufeinander folgenden Tagen zeigten

¹⁾ Roth, Biochem. Zeitschr. 43. 10. 1912.

andererseits eine recht grosse Übereinstimmung. 1) 0,09—0,10. 2) 0,11—0,12. 3) 0,11—0,12. 4) 0,13—0,13. 5) 0,08—0,09.

Auch für den Menschen lassen sich aus dem vorliegenden Material einige Ziffern entnehmen. So fanden Liefmann und Stern¹⁾ in 3 Versuchen an einem Arzt 0,08—0,10—0,09; in 2 Versuchen an einem Bergmann 0,11—0,08 und Hollinger (l. c.) (1 Versuch) gibt 0,074—0,068 an.

Systematische Untersuchungen fehlen. Aus dem angeführten lässt sich aber folgern, dass geringe tägliche Schwankungen tatsächlich vorkommen, für deren Erklärung die Möglichkeit berücksichtigt werden muss, dass die Ernährung die Hauptrolle spielt.

8. Gravidität, Geburt und Wochenbett.

Es ist eine längst bekannte Tatsache, dass diese Zustände von einer Glykosurie oder richtiger Laktosurie begleitet sind. Man hat gewöhnlich angenommen, dass demzufolge auch eine Hyperglykämie vorliegen müsse, doch sind erst in der letzten Zeit Untersuchungen hierüber mitgeteilt worden.

Während der Gravidität beträgt nach Benthin²⁾ der Blutzucker-gehalt 0,054 % bis 0,096 %. Neubauer und Novak³⁾ geben Werte von 0,05 % bis 0,09 % an; und nach Schirokauer⁴⁾ bewegen sich die Werte zwischen 0,08 % und 0,11 %. Aus diesen Versuchen geht also übereinstimmend hervor, dass beim Menschen während der Schwangerschaft keine Ab- oder Zunahme des Blutzuckers vorkommt. Nach Benthin sollen dagegen in den letzten Monaten niedrigere Werte als gewöhnliche vorkommen. Während und unmittelbar nach dem Partus sind nach Neubauer und Novak die Werte normal, was Schirokauer bestätigte. Benthin jedoch gibt für den Blutzucker während des Partus Werte von 0,059 % bis 0,156 %; sie sind also teilweise etwas erhöht. A priori dürfte man eher eine Hypoglykämie erwartet haben, da die Muskelarbeit doch einem Zuckerverbrauch entspricht (vgl. Weilands Versuche S. 49).

Im Wochenbett war, nach den Versuchen von Neubauer und Novak, der Blutzuckerwert eher etwas kleiner als gewöhnlich. Beim Vergleich der Zuckerwerte ante, intra und post partum an derselben Versuchsperson war nach Neubauer und Novak kein Unterschied nachweisbar.

Bei Gravidität und Wochenbett haben wir also eine Zuckerausscheidung ohne entsprechende Hyperglykämie. Das darf jedoch nicht befremden, da der ausgeschiedene Zucker Laktose ist, die ohnedies nach Einführung in das Blut quantitativ durch die Niere ausgeschieden wird. Diese entfernt die Laktose vollständig aus dem Blut, ohne dass der Blutzuckergehalt merklich erhöht

¹⁾ Liefmann und Stern, Biochem. Zeitschr. 1. 299. 1906.

²⁾ Benthin, Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkologie. 69. 183. 1911.

³⁾ Neubauer und Novak, Deutsch. med. Wochenschr. 1911. S. 2287.

⁴⁾ Schirokauer, Berl. klin. Wochenschr. 1912. S. 500.

wird (S. 65). Beim Hund konnten Oppler und Rona (l. c.) keinen Einfluss von Schwangerschaft, Geburt und Laktation auf den Blutzucker feststellen.

Dagegen verdanken wir Schirokauer die interessante Beobachtung, dass hochträchtige Kaninchen eine recht beträchtliche Hyperglykämie aufweisen. Die Blutzuckerwerte bewegen sich, auf Serum berechnet, zwischen 0,19—0,31 %; im Gesamtblut wurde (in nur einer Bestimmung) 0,24 % gefunden. Dieser Zucker war keine Laktose, sondern Traubenzucker. Porcher¹⁾ wies bei Ziegen — allerdings nach Mammaexstirpation — während der Geburt eine erhebliche, aber vorübergehende Hyperglykämie nach, die schon nach 24 Stunden ebenso wie die Glykosurie, verschwunden war. In diesem Falle wurde nur Traubenzucker gefunden.

Dass der Zuckerstoffwechsel beim Menschen während der Gravidität und Laktation, ungeachtet des normalen Blutzuckerwertes, doch nicht normal ist, konnte Schirokauer durch Versuche mit alimentärer Hyperglykämie nachweisen. Schon früher ist durch zahlreiche Untersuchungen festgestellt worden, dass eine Herabsetzung der Assimilationsfähigkeit der Glykose in der Gravidität vorkommt. Schirokauer fand nach Einführung von 100 g Glykose (oder Fruktose) trotz positiver Zuckerreaktion des Harns keinen Anstieg des Gesamtblutzuckerwertes und kaum einen solchen des Serumzuckers. Dagegen stellte er — nach allerdings nicht einwandfreier Methode — eine Vermehrung der Leberdiastase fest und folgert daraus eine Funktionssteigerung der Leber während der Schwangerschaft.

Zusammenfassung. Der physiologische Blutzuckerwert ist keine konstante Grösse, sondern unterliegt unaufhörlichen Schwankungen, und zwar: 1. in den verschiedenen Gefässgebieten, 2. mit der Aussentemperatur, 3. während der Arbeit und Ruhe, 4. nach Aufnahme von kohlenhydratreichen Mahlzeiten (besonders im Hungerzustand), 5. nach psychischen Erregungen. 6. auch zeitliche Schwankungen kommen vor; dagegen üben 7. Alter und Geschlecht keinen wesentlichen Einfluss aus, ebenso 8. Gravidität und Laktation (mit Ausnahme von Kaninchen, bei denen eine erhebliche Hyperglykämie auftritt).

Kapitel VII.

Die experimentelle Hyperglykämie.

Die vielerlei Hyperglykämien nach den verschiedensten Eingriffen lassen sich in drei Abschnitte unterbringen:

1. Hyperglykämien nach parenteraler Zuckerzufuhr.
2. Experimentelle Adrenalinhyperglykämien.
3. Die übrigen Hyperglykämien ohne Mitwirkung des Adrenalins oder jedenfalls ohne vermehrter Adrenalinsekretion.

¹⁾ Porcher, Biochem. Zeitschr. 23. 370. 1910.

A. Das Verhalten des Blutzuckers nach parenteraler Zuckerzufuhr.

Die Verhältnisse nach intravenöser und subkutaner Injektion von Zucker schliessen sich nahe an die bei Zuckerzufuhr vom Darmkanal aus beobachteten an, und als Unterschied bleibt nur, dass der Zucker jetzt direkt in den grossen Kreislauf ohne Mitwirkung der Leber übergeht. Deshalb sind die Versuche über die parenterale Einführung des Zuckers zur Beurteilung der Bedeutung der Lehre vom Blutzucker besonders dienlich, und sie sind ferner geeignet, unsere Kenntnisse der Nierenfunktion gegenüber den einzelnen Zuckerarten zu erweitern.

1. Intravenöse Zuckerinjektion.

Die Wirkung, besonders der intravenösen Zuckerinjektion ist schon vor 30—40 Jahren eifrig studiert worden. Während und unmittelbar nach einer Zuckerinjektion steigt selbstverständlich der Blutzuckergehalt an, um nach kürzerer oder längerer Zeit wieder zurückzusinken, wobei schliesslich oft eine Hypoglykämie eintritt, deren absolute Höhe und Dauer von der injizierten Zuckermenge, von der Natur des Zuckers, von der Injektionsgeschwindigkeit und der Individualität der Tiere abhängig ist. Untersuchungen über die Blutzuckerkurven nach Injektion sind bisher nur beim Hunde angestellt worden; beim Kaninchen war ihre Durchführung früher unmöglich, weil die Blutentnahme an sich schon zur Hyperglykämie führte. Zwar kann man, wie Pavy, bei verschiedenen Tieren den Verlauf der Hyperglykämie verfolgen, doch sind solche Versuche wegen der unberechenbaren Individualität der Tiere etwas unsicher. Hier hat sich nunmehr die Mikromethode gut bewährt.

Für Hunde fand v. Brazol¹⁾ bei Injektion von 4—5 g Glykose pro kg Tier nach zwei Minuten das Maximum **0,9 %—1,6 %**, gegenüber 0,08 % bis 0,11 % vor der Injektion. Nach 1—2 Stunden war gewöhnlich die Hyperglykämie vorüber, und es kam dann oft eine Hypoglykämie zum Vorschein.

Butte²⁾ fand nach einer Stunde bei Injektion von 3 g pro kg Hund **0,20 %** (vor der Injektion 0,11 %), bei 3,5 g pro kg **0,28 %** (0,15 %), bei 4 g pro kg **0,43 %** (0,11 %) und bei 10 g pro kg **0,82 %** (0,17 %).

Lépine³⁾ injizierte langsam (66 mg pro Minute und kg Tier) 1 g pro kg Tier intravenös. Nach 15 Minuten war die Hyperglykämie recht verschieden stark ausgeprägt. In mehr als 10 Prozent der Versuche blieb der Blutzuckerwert unter **0,2 %**, nur selten betrug er mehr als 0,3 % bis 0,4 %. Nach einer Stunde war er schon viel geringer geworden (etwa 60 Prozent der Versuche); bisweilen war der Blutzuckergehalt dann schon unter 0,1 % gesunken.

¹⁾ v. Brazol, Du Bois Reymonds Arch. 1884. S. 211.

²⁾ Butte, C. r. soc. biol. 1895. p. 274.

³⁾ Lépine, Le Diabète. p. 200.

An Kaninchen hat Pavy¹⁾ zahlreiche Versuche (48) angestellt. Bei Injektion von 4 g pro kg bzw. 2 g pro kg stieg der Blutzuckerwert augenblicklich auf 1 % und darüber (1,4 %), um dann gleich wieder zu sinken, so dass nach 15 Minuten die Werte nur noch die Hälfte (0,5 %—0,7 %—0,8 %) betragen. Bei Verwendung von 1 g pro kg wurden gefunden: 0,5 %—0,6 % (gleich nach der Injektion), 0,4 % (nach 5 Min.), 0,22 %—0,27 % (nach 15 Min.) und 0,09 %—0,12 % (nach 60 Min.) Bei Injektion von 0,25 g pro kg: 0,24 % (gleich), 0,23 % (nach 5 Min.), 0,14 % (nach 16 Min.), 0,10 %—0,12 % (nach 30 Min.) und 0,12 %—0,14 % (nach 60 Min.). Die Zuckerlösung wurde in die Ohrvene mit einer Geschwindigkeit von 25—30 ccm pro Minute injiziert.

In den folgenden Versuchen von mir selbst wurde die Zuckerlösung (10proz. wässrige Glykoselösung) gleichfalls in die Ohrvene im Verlaufe von 2—19 Minuten eingespritzt. Da nur 10—20 ccm (1—2 g Glykose) injiziert wurden, so war das Tempo bedeutend langsamer als bei Pavy. Mit Ausnahme der Hungertiere Nr. 7 und 9 waren die Versuchstiere gut ernährte Kaninchen. Nr. 1—8 erhielten 1 g Glykose oder etwa 0,5 g pro kg, Nr. 9—10 2 g im ganzen, bzw. 1 g Glykose pro kg.

Versuchs-Nr.	Nr. 1.	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8	Nr. 9	Nr. 10
Injektionszeit	2 Min	3 Min.	4 Min.	8 Min.	13 Min.	14 Min.	15 Min.	19 Min.	13 Min.	11 Min.
	Blutzuckergehalt									
Präformierter Zucker	0,13 ‰	0,09 ‰	0,13 ‰	0,11 ‰	0,10 ‰	0,13 ‰	0,12 ‰	0,12 ‰	0,10 ‰	0,12 ‰
nach 1/2—1 Min.	—	0,12 ‰	0,23 ‰	0,24 ‰	—	—	0,16 ‰	0,16 ‰	0,14 ‰	0,18 ‰
2 „	0,20 ‰	0,15 ‰	—	—	0,15 ‰	0,22 ‰	—	—	—	0,20 ‰
5 „	0,22 ‰	0,16 ‰	0,27 ‰	0,20 ‰	0,14 ‰	0,25 ‰	0,16 ‰	0,16 ‰	0,19 ‰	0,19 ‰
10 „	0,21 ‰	0,16 ‰	—	0,19 ‰	0,17 ‰	0,18 ‰	—	0,17 ‰	0,17 ‰	0,19 ‰
15 „	0,19 ‰	0,17 ‰	0,23 ‰	0,20 ‰	0,16 ‰	—	0,16 ‰	—	0,18 ‰	0,20 ‰
30 „	0,20 ‰	0,19 ‰	0,22 ‰	0,17 ‰	0,17 ‰	0,16 ‰	0,17 ‰	0,13 ‰	0,21 ‰	0,20 ‰
1 Std.	0,16 ‰	0,19 ‰	0,21 ‰	0,13 ‰	0,14 ‰	0,11 ‰	0,14 ‰	—	0,17 ‰	0,17 ‰
1 1/2 „	0,11 ‰	0,10 ‰	0,14 ‰	—	0,10 ‰	0,13 ‰	0,15 ‰	—	—	0,15 ‰
2 „	0,13 ‰	—	0,13 ‰	—	0,10 ‰	0,11 ‰	0,09 ‰	—	0,11 ‰	0,13 ‰
3 „	0,11 ‰	—	0,13 ‰	—	—	—	—	—	0,10 ‰	0,13 ‰
4 „	—	—	0,12 ‰	—	—	—	—	—	0,10 ‰	—

Die Versuche zeigen, dass der Blutzuckerwert unmittelbar nach der Injektion zu einem Maximum ansteigt, das merkwürdigerweise erst nach 2 bis 5 Minuten erreicht wird. Dabei bleibt der Blutzuckergehalt etwa 30 Minuten stehen und sinkt dann gewöhnlich sehr rasch bis zur Norm oder zu einer gewissen Hypoglykämie zurück. Es ist weiter ersichtlich, dass die höchsten Werte bei einer schnellen Injektion auftreten, doch sind die Unterschiede nicht sehr erheblich. Im Vergleich mit Pavys Befunden war die Hyperglykämie bedeutend geringer; wahrscheinlich, weil Pavy — wie die meisten

¹⁾ Pavy, Journ. of Physiol. 24. 479. 1899.

übrigen Forscher — nicht reine Zuckerlösung, sondern eine mit Zucker versetzte isotonische Salzlösung schnell injizierte. Pavy bemerkt das zwar nicht ausdrücklich; bei den grossen Flüssigkeitsmengen kann man es aber voraussetzen. Man hat es also bei ihm mit einer kombinierten Salz- und Zuckerhyperglykämie zu tun. Lépine auf S. 73 erwähnte Versuche an Hunden (1 g Zucker pro kg) stimmen in ihren Ergebnissen mit den meinigen überein.

Bei Injektion grösserer Zuckermengen als 2 g pro Tier findet man selbstverständlich höhere Blutzuckerwerte. Dabei macht sich auch die Injektionszeit stärker bemerkbar, wie folgende Versuche zeigen. Die Blutentnahmen wurden während der Fortdauer der Injektion ausgeführt.

Versuch Nr. 1. Präformierter Blutzucker = **0,12 %**.

Injektionszeit	7 Min.	12 Min.	18 Min.	23 Min.
Injizierte Zuckermenge	2 g	3 g	4 g	—
Blutzuckerwert	0,28 %	0,27 %	0,24 %	0,20 %.

Versuch Nr. 2. Präformierter Blutzucker = **0,13 %**.

Injektionszeit	1 Min. 30 Sek.	5 Min. 20 Sek.	9 Min. 30 Sek.	14 Min. 40 Sek.	6 Min. später
Injizierte Zuckermenge	1 g	2 g	3 g	4 g	—
Blutzuckerwert	0,33 %	0,42 %	0,46 %	0,46 %	0,46 %.

Versuch Nr. 3. Präformierter Blutzucker = **0,10 %**.

Injektionszeit	22 Min.	45 Min.
Injizierte Zuckermenge	2,5 g	5,0 g
Blutzuckerwert	0,44 %	0,40 %.

Das wichtigste Ergebnis dieser Versuche bleibt die Tatsache, dass bei kontinuierlicher Injektion einer Zuckerlösung (10proz. wässrige Lösung) nur im Anfang, wo doch erst nur ein Bruchteil des Zuckers einverleibt ist, eine bedeutende Vermehrung des Blutzuckers stattfindet, dass aber bei der fortgesetzten Injektion, die doch die grösste Menge des Zuckers umfasst, der Blutzuckerwert so gut wie unverändert bleibt. Der eingeführte Zucker verschwindet sofort aus dem Blute.

Aus sämtlichen Versuchen geht ferner hervor, dass überhaupt nur ein unbedeutender Teil des Zuckers frei im Blute nachgewiesen werden kann. Die Kaninchen wogen durchschnittlich etwa 2 kg; ihre Blutmenge betrug also etwa 150 g und folglich war im Blute nur 5 bis 10 % des eingeführten Zuckers zu finden, und nicht weniger als 90—95 % sind so gut wie momentan verschwunden.

Für die Frage, wo sich dieser Zucker befindet, kommen folgende Momente in Betracht:

1. Unmittelbar nach der Injektion steigt der Wassergehalt des Blutes sehr erheblich an. v. Brazol fand nach der Injektion Hämoglobinwerte von 31% bis 80% der ursprünglichen, was keineswegs aus der eingeführten Wassermenge erklärt werden kann. Es wird also Wasser von den Geweben und der Lymphe an das Blut abgegeben; aber es ist andererseits klar, dass die Differenz nur zum geringsten Teil hierdurch erklärt werden kann.

2. Auf der anderen Seite diffundiert Zucker nach und nach aus dem Blute in die Lymphe hinüber und zwar findet ein vollständiger Austausch statt, so dass nach und nach die Lymphe denselben Zuckergehalt wie das Blut annehmen muss. Man kann sogar einen höheren Zuckergehalt darin finden, aber ein solcher Unterschied ist nur scheinbar, denn Cohnstein¹⁾ wies nach, dass die maximale Zuckerkonzentration der Lymphe die maximale Konzentration des Blutes nicht überschreitet. Die Hyperglykämie der Lymphe tritt also nur etwas später ein und geht etwas später zurück als diejenige des Blutes. Da die Lymphmenge der Blutmenge entspricht, so kann man also für die Lymphe dieselbe Zuckermenge in Anrechnung bringen, wie für das Blut. Zusammen werden von beiden etwa 100–200 mg Zucker aufgenommen.

3. Der Zucker wird durch die Niere ausgeschieden. Nach v. Brazol entspricht die ganze ausgeschiedene Zuckermenge beim Hund höchstens 30%, und in diesem Versuche wurden bereits übermässige Zuckermengen eingeführt. Bei Einverleibung kleinerer Dosen beträgt der Harnzucker prozentisch viel weniger. Lépine²⁾ gibt an, dass die ausgeschiedene Zuckermenge von der injizierten Quantität abhängig ist: bei 1,6 g pro kg Hund wurden 23% ausgeschieden, bei 8 g pro kg dagegen 46%. Blumenthal³⁾ fand bei Kaninchen die „Sättigungsgrenze“ des Traubenzuckers zu 1,8 g–2,5 g pro Tier: Pavy und Godden⁴⁾ konnten bei langsamer Injektion (ca. 23 Minuten) 1 g Glykose pro kg Kaninchen ohne Glykosurie einführen. Bei schneller Injektion fand Pavy (l. c.) bis 30% des Zuckers im Harne wieder. In meinen obigen Versuchen (S. 74) wurden folgende Werte gefunden.

Versuchsnummer		Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8	Nr. 9	Nr. 10
Injektionszeit		2 Min	3 Min.	4 Min.	8 Min	13 Min.	14 Min	15 Min.	19 Min.	13 Min.	11 Min.
Harnzucker	Prozent	0,05 %	2,3 %	0,24 %	0	0,23 %	0,08 %	0	0,07 %	2,08 %	0,08 %
	absolute Menge	20 mg	190 mg	50 mg	0	50 mg	20 mg	0	7 mg	300 mg	21 mg
	in Prozenten der eingeführten Menge	2 %	19 %	5 %	0	5 %	2 %	0	0,7 %	15 %	1 %

¹⁾ Cohnstein, Pflügers Arch. 59. 508. 1895.

²⁾ Lépine. Le Diabète. S. 238.

³⁾ Blumenthal, Hofmeisters Beitr. 6. 329. 1905.

⁴⁾ Pavy und Godden, Journ. of Physiol. 43. 199. 1911.

Bei den 8 Versuchen mit 1 g injizierter Glykose tritt hauptsächlich nur da Zuckerausscheidung auf, wo die Zuckerlösung schnell injiziert wurde. Das bestätigt gewissermassen Pavys und Goddens Befunde. Eine strenge Gesetzmässigkeit existiert aber nicht, wie die Versuche Nr. 5 und besonders Nr. 9 und 10 zeigen. Im Versuch Nr. 9 wurden im Laufe von 13 Min. 2 g Glykose eingespritzt und 300 mg ausgeschieden, im Versuch Nr. 10 wurden ebenfalls 2 g Zucker binnen 11 Min. zugeführt, aber die Ausscheidung betrug nur 21 mg. Der Versuch Nr. 10 wurde am folgenden Tage wiederholt; dabei wurden nach Injektion von 2 g Glykose in 10 Min. in den folgenden 24 Stunden 417 mg in 170 ccm Harn ausgeschieden. Das wichtigste Ergebnis ist aber, dass die Hyperglykämie nicht für die Ausscheidung des Zuckers verantwortlich gemacht werden kann. Man findet in den Versuchen mit Glykosurie sogar eine geringere Hyperglykämie als in den Versuchen ohne Zuckerausscheidung (vgl. die Versuche 1 und 2, 9 und 10). Und weiter: man findet hier bei intravenöser Injektion und Glykosurie keine höheren Blutzuckerwerte als in den Versuchen mit alimentärer Hyperglykämie ohne Glykosurie. Folglich müssen andere Umstände für die Zuckerausscheidung verantwortlich sein. Da die Schnelligkeit der Injektion von Bedeutung ist, darf man annehmen, dass die plötzliche Steigerung des Blutzuckers, d. h. das Konzentrationsgefälle des Zuckers, einen Reiz für die Niere darstellt, durch den die Zuckerausscheidung ausgelöst wird. Von einer passiven Durchlässigkeit kann hier keine Rede sein. Diese Reizwirkung des Zuckers ist also der Phloridzinwirkung analog; dagegen ist die Empfindlichkeit der Niere verschieden. Tatsächlich ergibt sich auch, dass die Niere augenblicklich nach der Injektion mit der Zuckerssekretion beginnt, was Pavy (l. c.) durch Versuche erwies, bei denen die Tiere unmittelbar nach beendeter Injektion getötet wurden, und bei denen 0,3%—3,3% der eingeführten Zuckermenge im Harne gefunden wurden. Ich selbst habe beobachtet, dass, wo überhaupt Zucker ausgeschieden wurde, immer der Harn schon kurz nach der Injektion den meisten Zucker enthielt. In der letzten Versuchsreihe wurden überall 5 Minuten nach beendeter Zuckerinjektion zuckerhaltiger Harn gefunden, so in Versuch Nr. 2 3% Glykose oder 152 mg, und in Versuch Nr. 9 2,3% bzw. 161 mg. Die Zuckerausscheidung durch die Niere kann also das Missverhältnis zwischen Hyperglykämie und injizierter Zuckermenge nicht erklären, und zwar um so weniger, weil oft jegliche Zuckerausscheidung fehlt. Schliesslich hat man auch durch Unterbindung der Uretheren die Zuckerausscheidung verhindert und dessenungeachtet den Zucker aus dem Blute verschwinden gesehen [Weyert¹⁾, Lépine²⁾].

4. Die Vermutung liegt nahe, dass die Leber einen grösseren oder ge-

¹⁾ Weyert, Du Bois-Reymonds Arch. 1891. S. 187.

²⁾ Lépine, Le Diabète S. 199.

ringeren Teil des Zuckers aufnimmt. Zwar stellen meine Befunde bei alimentärer Hyperglykämie die Sache in einem etwas anderem Lichte dar, als zuvor, doch bilden die Untersuchungen der Leber nach intravenöser Injektion eine wichtige Ergänzung der früheren Arbeiten. Von diesen ist nur zu erwähnen, dass v. Brazol den Zucker der Leber und anderer Organe zusammen bestimmt hat, dass sich aber aus seiner Publikation nicht ersehen lässt, wieviel von diesem Zucker der Leber zukommt. Meine Versuche sind an Hungerkaninchen nach 5—6 tägigem Hunger angestellt, welche 2—5 g Glykose intravenös während 13—45 Min. erhielten, und es wurde sowohl der freie Zucker der Leber als auch das Glykogen bestimmt, wobei letzteres nicht in Rechnung gestellt wurde, da die Tiere sofort nach beendigter Injektion getötet wurden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Versuchsnummer Injektionszeit	1 13 Min.	2 13 Min.	3 18 Min.	4 14½ Min.	5 18 Min.	6 45 Min.
Injizierte Menge	2000 mg	2000 mg	4000 mg	4000 mg	5000 mg	5000 mg
Freier Leberzucker: absolute Menge	178 „	449 „	300 „	485 „	770 „	378 „
Freier Leberzucker: relative Menge in % d. Lebergewichtes	—	0,61 %	0,8 %	0,85 %	1,12 %	0,91 %
Leberglykogen absolut . . .	200 „	207 mg	635 mg	800 mg	25 mg	100 mg
Wiedergefunden in der Leber von dem eingeführten Zucker in %	8,9 %	22,5 %	7,5 %	12,1 %	15,4 %	7,6 %
Blutzucker nach d. Injekt. in %	0,14 %	0,22 %	0,20 %	0,46 %	1,10 %	0,40 %

Aus der Tabelle geht hervor, dass die Leber mit zwei Ausnahmen (Versuche Nr. 3 und 4) nur wenig Glykogen enthielt, und diese Ausnahmen besagen nichts, da bekanntlich der Glykogengehalt der Leber bei Hungertieren recht verschieden ist; auch waren die Tiere fett. Die geringen Glykogenmengen sind wohl sicher präformiert und dürfen nicht mitgerechnet werden. Das gleiche lässt sich auch aus den Versuchen mit alimentärer Hyperglykämie ableiten. Da ferner die Leber sehr blutreich ist, muss man von einem gewissen Teil des freien Leberzuckers absehen, doch lässt sich nicht sagen, wieviel diese Menge beträgt. Aus allem diesen muss man folgern, dass nur ein geringer Teil des eingeführten Zuckers frei oder als Glykogen in der Leber zurückgehalten wird. Dass aber die Leber einen Teil des Blutzuckers als solchen aufzunehmen vermag, ist unbestreitbar, wenn man die prozentischen Zuckerwerte der Leber und des Blutes vergleicht (siehe die Tabelle). Die Leber besitzt also die Fähigkeit, aus dem Blute aufgenommenen Zucker als solchen in konzentrierterer Lösung als im Blute jedenfalls für eine gewisse Zeit aufzuspeichern. Dieselbe Beobachtung ist auch bei der alimentären Hyperglykämie gemacht worden. (S. 60.) Im Versuch Nr. 1 war dort

der Zuckergehalt der Leber 0,24 % und des Blutes 0,20 %, im Versuch Nr. 3 0,41 % und 0,16 %. Wenn man bedenkt, dass die Leber zum Teil aus dem zuckerärmeren Blut und aus Lymphe besteht, so ist ersichtlich, dass das Leberparenchym tatsächlich einen noch höheren Zuckergehalt aufweisen muss. Es ist wohl überflüssig, besonders zu bemerken, dass die Leber im Verlaufe weniger Sekunden exstirpiert und sofort nach der Wägung in kochendes Wasser gebracht wurde. Von einer postmortalen Zuckerbildung kann also keine Rede sein, und zwar um so weniger, als die Lebern von Haus aus sehr arm an Glykogen waren: ein Zustand, bei welchem die postmortale Zuckerbildung nur langsam weitergeht.

Endlich ist noch die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass die Leber einen Teil des Zuckers aufgenommen und umgewandelt hätte, aber in eine andere Form als Glykogen. Aber auch das trifft nicht zu. In zwei Versuchen wurde ein Teil der Leber auf Glykogen verarbeitet, ein anderer direkt mit Salzsäure hydrolysiert; es ergab sich kein Unterschied. In einer kürzlich publizierten Untersuchung teilen Freund und Popper¹⁾ unter anderem mit, dass auch bei Hungerhunden Glykogenbildung in der Leber bei intravenöser Zuckereinjektion stattfindet. Dies geht tatsächlich aus ihren Versuchen hervor, obwohl in mehreren derselben die Glykogenbildung ausgeblieben ist. Vergleicht man aber die geringen neugebildeten Glykogenmengen mit der grossen injizierten Zuckerquantität (20—100 g Glykose und 1,08—3,8 g Glykogen, in einem Versuch 7 g Glykogen), so können diese Versuche meine Befunde nicht entkräften.

5. Von den sonstigen Kohlenhydratdepots kommen als erste die Muskeln in Betracht. v. Brazol injizierte drei Kaninchen 12—18 g Glykose per kg und bestimmte nachher den Zucker in Blut, Harn und verschiedenen Organen (Leber und Muskeln zusammen). Er fand hierbei nicht weniger als 70—80 % des Zuckers wieder, konnte aber über die fehlenden 20—30 % keine Rechenschaft geben. Butte (l. c.) bestimmte nach Einspritzung von 4 g Glykose per kg Hund den in den Muskeln abgelagerten Zucker; nach $\frac{1}{2}$ Stunde fand er 0,42 %, nach 1 Stunde 0,35—0,41 %, und nach 2 Stunden 0,30—0,31 % Muskelzucker. Vor der Einspritzung und 17 Stunden nach derselben war kein Zucker wahrzunehmen gewesen, der Muskel schien demnach grosse Zuckermengen aufnehmen zu können. Gegen die Beweiskraft dieser Versuche spricht aber der Umstand, dass übergrosse Zuckerquantitäten eingeführt worden sind auch war wohl die Methodik nicht zuverlässig. Unter solchen Verhältnissen muss man Zucker so gut wie überall finden können. Existieren tatsächlich andere besondere Kohlenhydratdepots ausser der Leber, so werden auch diese voll besetzt und dann muss der Blutzucker erst gewaltig ansteigen; nach von Brazol betrug er

¹⁾ Freund und Popper, Biochem. Zeitschr. 41. 56. 1912.

über 1%, nach Butte 0,4—0,9%. Ebenso müssen andere Organe oder jedenfalls die Organlymphe Zucker aufnehmen; und Butte entfernte zwar das Blut aus den Muskeln aber nicht die Lymphe. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht möglicherweise die Beobachtung Blumenthals (l. c.), dass nach Erreichung der „Sättigungsgrenze“ ein kleiner Bruchteil — $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{80}$ — der ursprünglichen Zuckermenge genügte, um nach Injektion Glykosurie hervorzurufen. Allerdings kann dieses Verhalten wohl besser so gedeutet werden, dass die erregte Niere den Zucker ausscheidet.

In meinen Versuchen wurde auch der von den Muskeln aufgenommene freie Zucker bestimmt und es wurde tatsächlich solcher gefunden, und zwar für die gesamte Muskelmasse (ca. 600 g) geschätzt: nach Injektion von 4 g 1) etwa 840 mg und 2) etwa 850 mg; nach Injektion von 5,0 g 1) etwa 930 mg und 2) etwa 900 mg — also nicht weniger als etwa 25% des injizierten Zuckers. Dagegen ist die Auffassung unrichtig, dass der normale Muskel keinen Zucker enthalten solle. Die prozentische Zuckerkonzentration war ohne Zuckereinjektion 0,06%, 0,07% und 0,10%, nach Injektion von 4 g Glykose 0,14% und 0,145%, nach Injektion von 5 g Glykose 0,15%, 0,16% und 0,17%. Die obigen Werte sind also kein Mass für den aufgenommenen Zucker. Da ferner der Zuckergehalt nach der Reduktionsmethode bestimmt ist, so bleibt die Möglichkeit, dass andere reduzierende Stoffe als Zucker z. T. als solcher mit bestimmt worden sind. Weiter ist zu berücksichtigen, dass das Blut und die Lymphe zuckerreicher sind und ein Teil des Mehrbetrages von diesen her stammt¹⁾. Die Folgerung ist also berechtigt, dass nur ein unbedeutender Teil des injizierten Zuckers als freier Zucker in den Muskeln vorkommt.

Ausser den Muskeln und der Leber wurden folgende Organe untersucht: 1. Die Lunge, welche nur Spuren von Zucker enthielt. 2. Der Darm. Die Versuche über alimentäre Hyperglykämie haben gezeigt, dass ein gewisser Teil des Zuckers in der Darmwand wieder gefunden werden kann (S. 60). Das ist auch bei intravenöser Injektion der Fall; in zwei Versuchen wurden 200 mg und 300 mg freier Zucker in dem Dekokt des Darmes gefunden. Freilich steht es noch offen, wieviel Zucker der normale Darm enthält. 3. Ferner wurde untersucht, ob eine Ausscheidung des Zuckers in das Darmlumen stattfindet; das Ergebnis war negativ. 4. Untersuchungen von Wahlgren²⁾ haben dargetan, dass eingeführte Salze in der Haut deponiert werden um nach und nach langsam an Blut und Harn abgegeben zu werden. Weiter haben Bock³⁾ und seine Schüler gefunden, dass man

¹⁾ Dass die Muskeln nach Zuckereinjektion reicher an reduzierenden Substanzen sind als sonst, wurde auch in der Weise bewiesen, dass in einem Versuche die Aorta abdominalis unterbunden wurde. Nach Injektion von 5 g Glykose wurde für die Unterextremitäten 0,05% Zucker gefunden, für die übrigen Muskeln 0,15%.

²⁾ Wahlgren, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 61. 97. 1909.

³⁾ Bock, Ebenda. 57. 183. 1907.

bei Kaninchen grosse Mengen Kalisalze ins Blut überführen kann, ohne dass der Kaligehalt des Blutes nennenswert ansteigt, selbst wenn die Blutproben während der Injektion entnommen werden. Es lag demgemäss nahe, zu prüfen, ob die Haut möglicherweise nicht auch ein Magazin für den Zucker darstelle. Nach Einverleibung von 4000 mg Zucker fand ich im Dekokt aus der Haut 300 mg und 400 mg Zucker; also kommt auch die Haut nicht ernstlich in Betracht. Der normale Zuckergehalt der Haut wurde nicht ermittelt. 4. Schliesslich wurde das Knochensystem auf Zucker nach Injektion von 4 g untersucht, aber auch darin nur wenig Zucker (brutto) vorgefunden.

Es fragt sich nunmehr, wie viel von dem eingeführten Zucker im Organismus als freier Zucker wiedergefunden wird. Hierüber unterrichtet die folgende Tabelle. 4000 mg wurden eingeführt.

	Versuch I		Versuch II	
	Wiedergefunden in mg	% des einge- führt. Zuckers	Wiedergefunden in mg	% des einge- führt. Zuckers
Leber	340	8,5	480	12,1
Haut	ca. 300	7,5	ca. 460	11,5
Blut und Lymphe . . .	„ 300	7,2	„ 1200	30,0
Niere und Harn . . .	„ 125	3,1	„ 300	7,5
Muskeln	„ 300	8,0	„ 280	8,0
Darm	„ 200	5,0	„ 300	7,5
Knochensystem	„ 250	6,2	—	—
	2265	47,9	3305	75,5

In diesen Versuchen sind also etwa 50 % bzw. 75 % des Zuckers wiedergefunden worden. Diese Werte sind aber sicher zu hoch. Für die Leber ist der im Blut und Lymphe vorkommende Zucker abzuziehen, wobei der Zucker der Lymphe ebenso hoch einzuschätzen ist, wie der des Blutes. Für Haut, Darm, Muskeln, Niere und Knochensystem ist die Beimischung von Blut und Lymphe nicht berücksichtigt und auch eventueller präformierter Zucker dieser Organe (ausgenommen die Muskeln) nicht abgezogen worden. Auch wurde ja nicht der Zucker allein ermittelt, sondern sämtliche reduzierenden Stoffe sind als Zucker mitbestimmt worden. In dem zweiten Versuch wurde der Zucker schnell injiziert; der Blutzuckergehalt ist demgemäss sehr hoch und ein bedeutender Teil des Zuckers zirkuliert frei in Blut und Lymphe. Der Versuch liefert also kein typisches Beispiel über die Verteilung des injizierten Zuckers. In den zwei oben (S. 78) mitgeteilten Versuchen mit Injektion von 2 g Glykose wurden in Blut, Lymphe und Leber zusammen weniger als 50 % des Zuckers wiedergefunden, wobei der Glykogengehalt der Leber mitgerechnet ist. Die Folgerung ist also berechtigt, dass gewöhnlich mehr als die Hälfte des eingespritzten Zuckers augenblicklich um-

gewandelt oder derart gebunden wird, dass er im wässerigen Dekokt nicht direkt nachgewiesen werden kann. Er ist auch nicht in gebundener Form in der Leber abgelagert, ebensowenig im Blute. Nach Pavy (l. c.) findet man nach Zuckerinjektion nur eine unerheblich grössere Reduktion des hydrolysierten Blutes.

Scaffidi¹⁾ und Verzá²⁾ beobachteten nach Zuckerinjektion ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten und folgerten daraus eine Verbrennung des eingeführten Zuckers. Mir erscheint es aber undenkbar, dass der Zucker, der doch momentan während der Injektion aus dem Blute verschwindet, in dieser kurzen Zeit verbrannt werden soll.

Wir kommen also zu dem Schlusse, dass die Kohlenhydratdepots, welche den grössten Teil des Zuckers aufnehmen, noch unbekannt sind, wie wir schon bei der alimentären Hyperglykämie ähnlichen Verhältnissen begegneten (S. 61). Die Folgerung liegt nahe, dass sowohl bei dieser wie bei der intravenösen Zuckerinjektion die nämlichen Depots in Funktion treten. Diese müssen auch die Fähigkeit besitzen, den Zucker mit grosser Schnelligkeit umzuwandeln; sie dürften demgemäss voraussichtlich auch den gebundenen Zucker wieder schnell abspalten können, und spielen also vielleicht in der Ökonomie des Kohlenhydrathaushaltes eine gewisse Rolle. Ich komme darauf später, bei der Adrenalinhyperglykämie, zurück (S. 91). Hier soll nur schliesslich ein Versuch mitgeteilt werden, bei welchem diese Depots wahrscheinlich nicht normal funktionierten. Bei einem Kaninchen wurde die Aorta abd. extraperitoneal unterbunden, wobei eine recht starke Blutung eintrat. Infolgedessen stieg der Blutzucker bis 0,19 % (Hungertier!). Nun wurden 5000 mg Zucker intravenös injiziert, wobei der Blutzucker bis zu 1,10 % anstieg. Die Injektionsdauer betrug 18 Minuten. In diesem Falle fanden sich nicht weniger als etwa 60 % des Zuckers in Blut und Lymphe.

Die Reservedepots sind als eine Schutzvorrichtung des Organismus zu betrachten, denn eine wesentliche Vergrösserung des Blutzuckergehaltes ist schon wegen des osmotischen Druckes keineswegs gleichgültig.

Sämtliche obigen Versuche sind mit Glykose angestellt worden; für die übrigen Zuckerarten gestaltet sich die Sache anders. Vergleichende Untersuchungen hierüber hat Pavy (l. c.) ausgeführt. Bei seinen Versuchen mit Injektion von 1 g Zucker per kg Kaninchen war der Blutzuckergehalt bei sämtlichen Zuckerarten gleich nach der Injektion 0,6 % und 5 Minuten später 0,4 %. Nach 15 Minuten ergaben die Monosaccharide (Glykose, Fruktose und Galaktose) 0,25 % und die Disaccharide (Saccharose, Maltose und Laktose) nach Inversion 0,35 % Blutzucker. Nach 60 Minuten war die Hyperglykämie in allen Fällen verschwunden. Die Lösungen wurden schnell injiziert. Was oben für die Glykoseversuche dargetan wurde, gilt auch für

¹⁾ Scaffidi, Biochem. Zeitschr. 14. 156. 1908.

²⁾ Verzá, Ebenda. 34. 63. 1911.

diejenigen mit den anderen Zuckerarten: Pavys Werte sind durchweg zu hoch.

Im Laufe einer Stunde waren ausgeschieden: von Saccharose 81 %, von Maltose 56,5 %, von Laktose 48,7 %, von Galaktose 28,9 % von Fruktose 20,9 % und von Glykose 15,6 %. Blumenthal fand die „Sättigungsgrenze“ für Galaktose 0,29 g pro kg oder 0,4—0,5 g pro Tier d. h. 3 mal geringer als für Glykose.

Mit anderen Zuckerarten hat der Verf. keine Versuche angestellt.

2. Subkutane Injektion.

Versuche mit subkutaner Injektion von Glykose sind zwar wiederholt angestellt worden, aber der Blutzucker wurde dabei nur wenig berücksichtigt. Lépine¹⁾ hat beim Hund in einem Versuch 10 g Saccharose pro kg (20 kg Körpergewicht, entsprechend 200 g Zucker in 120 ccm Wasser) eingespritzt; einige Stunden später wurde im Blut ein Zuckerüberschuss von 0,02 % gefunden. Es ist klar, dass eine so ausserordentlich stark hypertonsche Lösung keineswegs indifferent sein kann, auch wird die Saccharose im Blute nicht hydrolysiert. Ich selbst habe 3 Versuche mit Glykose angestellt.

Versuchsreihe	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3
Eingespritzte Glykosemenge	1 g	3 g	3 g
	Blutzuckergehalt		
	%	%	%
Präformierter Zucker	0,08	0,11	0,09
10 Minuten nach der Injektion	0,08	0,15	—
20 " " " "	0,10	0,17	0,10
30 " " " "	0,10	0,19	0,10
60 " " " "	0,09	0,18	0,12
1 ¹ / ₂ Stunden " " "	—	0,17	0,12
2 " " " "	—	0,15	0,15
2 ¹ / ₂ " " " "	—	0,11	0,16
3 " " " "	—	0,10	—
3 ¹ / ₂ " " " "	—	—	0,17
4 " " " "	—	—	0,14
4 ¹ / ₂ " " " "	—	—	0,15
5 " " " "	—	—	0,14

Nr. 1 und 2 waren gut genährte Tiere; Nr. 3 war ein Hungertier. Nach Injektion von 1 g Glykose bleibt der Blutzuckerwert so gut wie unverändert; dagegen tritt nach Einführung von 3 g (etwa 1,5 g pro kg) bei dem gut-genährten Tier rasch — nach 10 Minuten — eine deutliche Hyperglykämie ein, die etwa 2 Stunden dauert. Beim Hungertier findet man die Hyperglykämie erst nach 2 Stunden, sie dauert aber jedenfalls mehr als 5 Stunden

¹⁾ Lépine, Le Diabète. S. 205.

fort. Das Tier hatte eine recht schlechte Herztätigkeit. Bei diesem Kaninchen wurde eine kleine Zuckermenge ausgeschieden (etwa 0,02 g; 0,25%). Im übrigen ist die absolute Vermehrung recht klein; auch reichen die Versuche nicht aus, um bestimmte Folgerungen anzuknüpfen.

B. Hyperglykämie bei experimenteller Adrenalinämie.

Im Jahre 1901 machte Blum¹⁾ die wichtige Entdeckung, dass die subkutane Einspritzung von Nebennierenextrakt bei Hunden und Kaninchen regelmässig eine vorübergehende Glykosurie hervorruft. Herter und Richards²⁾ zeigten, dass die wirksame Substanz das Adrenalin sei und Zuelzer und Metzger fanden, dass die Glykosurie durch eine Hyperglykämie bedingt wird. Blum vermutete, dass die Nebenniere auch intravitam den Stoff abgeben könnte, welcher die Glykosurie bedingt und er formulierte diese Auffassung in dem Ausspruch, dass „der Zuckerstich über die Nebenniere geht“. Viele Forscher haben dieser Auffassung eine anscheinend feste experimentelle Grundlage gegeben. Das Experimentum crucis bildet die Tatsache, dass Exstirpation der Nebennieren den Zuckerstich unwirksam macht. Weiter sind nach Pollak die glykosurisch wirkenden Gifte Koffein, Morphin, Strychnin, Chloroform von der Nebenniere abhängig und Mc Guigan konnte für die glykosurisch wirkenden Salze dasselbe konstatieren. Nach Starkenstein bleibt die Glykosurie und Hyperglykämie nach Asphyxie aus, wenn die Nebennieren exstirpiert worden sind, und Zülzer erklärte den Pankreasdiabetes als einen positiven Nebennierendiabetes. Ferner ist nach Pollak die Glykosurie nach Reizung der sensiblen Nerven ebenfalls von der Nebenniere abhängig.

Kurz und gut: sämtliche Eingriffe, welche zu einer typischen Hyperglykämie führen, sollen von der Nebenniere abhängig sein, und da durch Reizung der Nebenniere das Adrenalin überschüssig in das Blut abgegeben wird, ist jede Hyperglykämie im Grunde eine Adrenalinhyperglykämie, bis auf eine einzige Ausnahme: die vom Aderlass bedingte Hyperglykämie ist von der Nebenniere unabhängig (Nishi). Tatsächlich kommen aber auch andere Hyperglykämieformen vor, die vom Adrenalin unabhängig sind. Für Pankreasdiabetes trifft z. B. die Adrenalinhypothese Zuelzers nicht zu. Alle diese Formen werden in dem folgenden Abschnitte besprochen. Immerhin nimmt die Adrenalinglykosurie und -Hyperglykämie doch eine zentrale Stellung unter den experimentellen Hyperglykämien ein. Damit ist die Bedeutung des Adrenalins keineswegs erschöpft. Auch für den genuinen Diabetes hat man — allerdings vorläufig völlig unbewiesen — dem Adrenalin eine unter Umständen wichtige Rolle zugeschrieben, und anderseits

¹⁾ Blum, Arch. f. klin. Med. 71. 146. 1901.

²⁾ Herter und Richards, Med. News. 1902. Febr.

soll es auch für die physiologische Absonderung des Blutzuckers von massgebender Bedeutung sein.

Demgemäss ist es notwendig, vor allem erst die Adrenalinhyperglykämie selbst eingehend zu besprechen, um später die übrigen Hyperglykämien richtig würdigen zu können. Hierbei wird es von prinzipieller Bedeutung sein, genau zu untersuchen, ob auch tatsächlich die Nebenniere mit dem Adrenalin das „Zuckerzentrum“ bildet, welches teils von dem Sympathikus (Piquêre) aus, teils von den im Blute zirkulierenden Giften bzw. asphyktisch erregt werden kann.

I. Hyperglykämie nach Adrenalininjektion.

Nach vielen übereinstimmenden Untersuchungen bewirkt Adrenalin bei subkutaner, intraperitonealer und intravenöser Injektion bei Kaninchen und Hunden Glykosurie. Für den Menschen widersprechen sich die Angaben, was damit zusammenhängt, dass die Empfindlichkeit gegen Adrenalin je nach der Individualität bzw. dem Sympathikustonus verschieden ist, und ferner werden dem Menschen immer viel geringere Adrenalinmengen pro kg eingespritzt als dem Tier. Nach Zuelzer¹⁾ und besonders nach Metzger²⁾ ist die Glykosurie durch eine Hyperglykämie bedingt.

Zuelzer fand beim Hund etwa 0,2 % Blutzucker und bei der Katze 0,4 % — 0,45 % (Fesselungsdiabetes nicht ausgeschlossen), Metzger aber Werte von 0,36 % bis über 1 % (an Kaninchen). Nach Pollak³⁾ erhält man bei Kaninchen nach intravenöser Injektion (0,25—0,5 mg) eine geringe Steigerung des Blutzuckerwertes (von 0,15 % — 0,25 %) und keine Glykosurie, während die subkutane Injektion (1,0 mg) Blutzuckerwerte von 0,27, 0,37 und 0,42 % mit reichlicher Zuckerausscheidung bewirkt. Pollak erklärt die Differenz durch den intensiven Gefässkrampf mit ungünstigen Durchströmungsverhältnissen der Leber, die bei der subkutanen Injektion infolge der langsamen Resorption ausblieben. Deshalb dürfte auch eine intravenöse, langsame Injektion von grösseren Mengen sehr verdünnter Adrenalinlösungen denselben Effekt wie die subkutane Einspritzung bewirken. Nach Straub⁴⁾ ist das auch tatsächlich der Fall; er konnte sogar zeigen, dass die Injektion von 0,12 mg in zirka 20 ccm intravenös denselben Effekt ausübt wie 2 mg subkutan, indem ein grosser Teil des Adrenalins bei subkutaner Injektion zerstört wird, ehe es in das Blut übergegangen ist. Bei der intravenösen Injektion einer noch wirksamen Adrenalinlösung — d. h. über 1:1 000 000 — dauert die Glykosurie genau so lange als das Adrenalin injiziert wird; sie verschwindet mit dem Aufhören der Injektion, um bei fortgesetzter Injektion

¹⁾ Zuelzer, Berl. klin. Wochenschr. 1902. 1. Febr.

²⁾ Metzger, Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 48.

³⁾ Pollak, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 61. 157. 1909.

⁴⁾ Straub, Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 493.

wieder zu erscheinen. Straub und Ritzmann¹⁾ zeigten ferner, dass die Grösse der Zuckerausscheidung der Adrenalin-konzentration ungefähr proportional ist, was später Underhill²⁾ bestätigte. Ähnliche Verhältnisse findet man auch beim Blutzucker, obwohl systematische Untersuchungen hierüber fehlen. Die Grösse der Zuckerausscheidung ist ferner nach Straub und Ritzmann von der Einlaufgeschwindigkeit der Adrenalinlösung abhängig.

Bei protrahierter Injektion wird schliesslich der Reiz unwirksam; Verstärkung des Reizes durch Erhöhen der Adrenalin-konzentration bewirkt dann erneut Glykosurie.

Noch fragt sich, wie weit die mit dem Adrenalin injizierte (Salz-?) Lösung indifferent ist, oder ob sie vielmehr an sich nicht schon etwas glykosurisch wirkt, welche Wirkung sich mit der Adrenalinwirkung summiert. Bei längere Zeit wiederholten Adrenalininjektionen tritt schliesslich eine „Adrenalingewöhnung“ ein, und die Tiere scheiden keinen Zucker aus. Nach Pollak³⁾ ist aber hier von einer Immunität keine Rede, da der Blutzuckerwert fortwährend in die Höhe geht (gefunden: 0,4 %, 0,33 % und 0,29 %), vielmehr lässt die Niere nur keinen Zucker durch; nach Watermann⁴⁾ aber bildet sich doch bisweilen eine echte Immunität aus. Straub und Ritzmann vermochten bei der Adrenalininjektion unmöglich ein Erschöpfen der glykosurischen Wirkung zu erzielen. Noël Paton⁵⁾ konnte auch, wenn der Organismus durch Phlorhidzin glykogenarm geworden war, durch Adrenalin Glykosurie erzeugen. Blum, Herter und Richards, sowie Ringer⁶⁾ vermissten aber nach vollständigem Glykogenschwund der Leber die Adrenalin-glykosurie. Wolownik sowie Doyon und Kareff⁶⁾ wiesen nach, dass der nach Adrenalininjektion zur Ausscheidung gelangende Zucker in erster Linie von dem Leberglykogen her stammt, das aus der Leber verschwindet. Dass die Leber für die Adrenalinwirkung verantwortlich sein muss, haben Falta und Priestley⁷⁾ erwiesen. Nach Unterbindung sämtlicher Lebergefässe sinkt der Blutzuckergehalt trotz Adrenalinvergiftung auf 0,04 %, während sonst nach Adrenalin Werte von 0,27 % — 0,35 % gefunden wurden. Die Verfasser folgern hieraus, dass das Muskelglykogen nicht in Betracht kommt. Allerdings lässt sich dagegen einwenden, dass die Vitalität der Tiere sehr daniederliegt, so dass sie, ebenso wie bei intra-venöser Adrenalininjektion, den Eingriff nicht mit Zuckerbildung zu beantworten vermögen. Frank und Isaak⁸⁾ zeigten, dass mit Phosphor

¹⁾ Ritzmann, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **61**. 231. 1909.

²⁾ Underhill, Journ. of biol. chem. **9**. 1911.

³⁾ Pollak, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **61**. 149. 1909.

⁴⁾ Watermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **74**. 273. 1911.

⁵⁾ Noël Paton, Journ. of Physiol. **29**. 286. 1904.

⁶⁾ Zit. nach Bayer. Ergebn. d. allg. Path. **14**. Abt. II. S. 103. 1911.

⁷⁾ Falta und Priestley, Berl. klin. Wochenschr. 1911. S. 2102.

⁸⁾ Frank und Isaak, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **7**. 326. 1909.

vergiftete Kaninchen keine Hyperglykämie nach Adrenalinvergiftung aufweisen und Michaud fand ein gleiches bei phosphorvergifteten Hunden (Blutzuckergehalt 0,04 % — 0,06 %); Velich¹⁾ konnte ferner nach Leberexstirpation bei Fröschen keine Adrenalinglykosurie finden. Biedl und Offer²⁾, Tomaczewski und Wilenko³⁾, sowie Miculicich⁴⁾ haben gefunden, dass die Adrenalinglykosurie durch Hirudineingabe gehemmt wird. Die Blutzuckerwerte sind etwas höher als normal, doch niedriger als durch Adrenalin allein. Ebenso wirkt Ergotoxin. Nach Underhill begünstigt Urethan das Zustandekommen der Adrenalinglykosurie. Dagegen hemmt Chloralhydrat nach Untersuchungen in hiesigem Institut (mittels der Mikromethode) nicht die Hyperglykämie nach Adrenalin. Gegen die meisten aus diesen Versuchen gezogenen Schlüsse kann man denselben Einwand der herabgesetzten Vitalität erheben. Dagegen können die Versuche von Michaud⁵⁾ bei Hunden mit Eckscher Fistel eine Entscheidung bringen. Die Tiere vertragen die Operation gut, trotzdem ist Adrenalin (8—10 mg) völlig wirkungslos. Der Blutzuckergehalt nach der Adrenalinvergiftung war 0,08 % — 0,08 % — 0,07 % — 0,11 % — 0,12 %; nur in einem Falle wurde 0,25 % gefunden und im Harn war kein Zucker. Diese Versuche zeigen wohl unzweifelhaft, dass das Adrenalin auf das Leberglykogen und nicht auf das Muskelglykogen wirkt. Der eine Fall mit Hyperglykämie spricht nicht dagegen, indem bekanntlich die Ecksche Fistel oft unvollständig funktioniert. Da weiter auch bei Glykogenmangel der Leber die Adrenalinhyperglykämie und Glykosurie eintreten, muss die Leber auch in einer anderen Weise die Zuckerproduktion bedingen.

Andererseits hat Pollak (l. c.) erwiesen, dass bei Karenzkaninchen unter dem Einfluss von Adrenalin eine Glykogenbildung in der Leber stattfindet, während das Muskelglykogen verschwinden kann. Hiermit stimmt überein, dass Schwarz⁶⁾ bei weissen Ratten nach Nebennierenexstirpation eine starke Verminderung des Leberglykogens beobachten konnte. Kahn und Starkenstein⁷⁾ fanden mehrere Wochen nach der Nebennierenexstirpation die Rattenleber völlig glykogenfrei; dagegen entsprach der Glykogengehalt der Leber nebennierenloser Kaninchen vollständig der Norm. Nach Porges⁸⁾ bringt die Nebennierenexstirpation bei Hunden einen vollständigen Glykogenschwund der Leber mit sich. In dieser Beziehung ist es bemerkens-

¹⁾ Velich, Virchows Arch. **184**. 345. 1906.

²⁾ Biedl und Offer, Wiener klin. Wochenschr. 1907. S. 153.

³⁾ Tomaczewski und Wilenko, Berl. klin. Wochenschr. 1909. S. 1221.

⁴⁾ Miculicich, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **69**. 128. 1912.

⁵⁾ Michaud, Verhandl. d. deutsch. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911. S. 561.

⁶⁾ Schwarz, Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 51.

⁷⁾ Kahn und Starkenstein, Pflügers Arch. **139**. 181. 1911.

⁸⁾ Porges, Zur Path. des Morbus Addisonii; zit. nach Lopez. Pflügers Arch. **154**. 311. 1912.

wert, dass bei solchen Tieren, welche einen Glykogenschwund aufweisen, eine Hypoglykämie eintritt, während bei Kaninchen die Blutzuckerkonzentration nach Nebennierenexstirpation unverändert bleibt. Diese sonderbare Erscheinung ist um so merkwürdiger, weil bei gut ernährten Tieren — Kaninchen — das Leberglykogen durch akute Adrenalinvergiftung grösstenteils verschwindet (Doyon, Gatin-Grusewska¹), Agadschanianz²), Pollak (l. c.). Zwar persistiert bei Kaninchen das Leberglykogen nach Nebennierenexstirpation, dagegen bewirkt bei Hungerkaninchen Adrenalin, wie bemerkt, Glykogenbildung. Schliesslich mag die Beobachtung Erlandsens (l. c.) angeführt werden, dass bei Sommerkaninchen, welche kein Leberglykogen besitzen, die Zuckerausscheidung nach Adrenalin bedeutend geringer ist als beim Wintertier. Dagegen scheiden im Winter Hungertiere und guternährte Kaninchen dieselben Zuckermengen aus (vgl. S. 90).

In den Versuchen von Ritzmann zeigte sich nach der Adrenalininjektion eine längere Latenz, bevor die Zuckerausscheidung erschien. Das wurde als Ausdruck des chemischen Vorganges zwischen Reizmoment und Moment des Reizeffektes gedeutet. Dieser Reizeffekt ist durch die Hyperglykämie bedingt, und so fragt sich also, wie schnell dieselbe nach der Adrenalinzufuhr auftritt. Vosburgh und Richards³) verfolgten am Hunde den zeitlichen Verlauf der Blutzuckerkurve und fanden bei subkutaner Injektion nach einer Stunde eine Steigerung von 0,16 % auf 0,42 %, nach 2 Stunden auf 0,56 %, nach 3 Stunden auf 0,52 %, und sogar nach 14 Stunden ergaben sich noch 0,37 % Blutzucker. Bei intraperitonealer Injektion war erst nach 1½ Stunden eine geringe Steigerung (von 0,14 % auf 0,20 %) zu finden. Diese Ergebnisse stimmen also keineswegs mit denjenigen von Straub und Ritzmann überein, nach denen die Glykosurie unmittelbar nach Beendigung der Injektion verschwindet. Von sonstigen Verschiedenheiten abgesehen, wurden in Vosburghs und Richards Versuchen die Hunde tagelang narkotisiert, was nicht indifferent ist. Ferner dürften die zahlreichen ausgiebigen Aderlässe keineswegs bedeutungslos sein. Nach Pinseln des Pankreas mit Adrenalin trat die Hyperglykämie schon nach 5 Minuten auf (0,13 % auf 0,21 %).

Lépine⁴) hat einige Versuche an Hunden angestellt, bei welchen 0,2 bis 1,0 mg Adrenalin intravenös eingespritzt wurden, leider ohne alle Angaben über den ursprünglichen Blutzuckergehalt. Bei der Injektion von 0,2 mg betrug der Blutzuckergehalt in einem Versuch nach 5 Minuten 0,18 % und nach ¾ Stunden 0,13 %, in einem zweiten 15 Minuten nach der Injektion 0,20 % und 1 Stunde später 0,13 %. Bei etwa 0,3 mg war der

¹) Gatin-Grusewska, C. r. d. l'acad. d. scienc. 1906. S. 1165.

²) Agadschanianz, Biochem. Zeitschr. 2. 148. 1907.

³) Vosburgh und Richards, Americ. Journ. of Physiol. 9. 35. 1903.

⁴) Lépine, Le Diabète. S. 295.

Blutzuckergehalt nach 5 Minuten 0,15 % und $\frac{1}{4}$ Stunde später 0,10 %. Eine Injektion von 0,5 mg zeigte 10 Minuten nach der Injektion schon 0,29 %, eine Viertelstunde später aber nur 0,20 % und $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Injektion 0,12 % Blutzucker. Bei der Injektion von 1 mg war die Steigerung schon geringer (nach $\frac{1}{4}$ Stunde 0,15 %). Diese Versuche zeigen also eine schnell eintretende und auch schnell vorübergehende Hyperglykämie, welche bei 0,5 mg am grössten ist, während bei 0,2, 0,3 und 1 mg der Effekt etwas geringer war.

Erlandsen¹⁾ fand an Kaninchen bei Injektion von 1 mg Adrenalin pro kg nach 30 Minuten Blutzuckerwerte bis 0,29 %; die Hyperglykämie dauerte mindestens 4 Stunden und ging schliesslich in eine Hypoglykämie über. Meine eigenen Versuche an Kaninchen sind mittelst der Mikromethode angestellt. Das Adrenalin wurde teils subkutan, teils intravenös in die Ohrvene eingespritzt und zwar überall mit dem Gesamtvolum von 5 cm. Teilweise wurden gut-ernährte Tiere, andernteils Karenzkaninchen verwendet. Die Adrenalinosis war teils 1 mg, teils 0,1 mg pro Tier und schliesslich 1 mg in gebrochener Dosierung von je 0,1 mg.

a) Subkutane Injektion von 1 mg Adrenalin.

	a) Gut ernährte Tiere				b) Karenzkaninchen			
	Nr. 1		Nr. 2		Nr. 1		Nr. 2	
	Blut- zucker %	Harnzucker	Blut- zucker %	Harnzucker	Blut- zucker %	Harnzucker	Blut- zucker %	Harn- zucker
Präformierter Zucker	0,11	0	0,12	0	0,12		0,09	
15 Min.	0,18		0,16		0,12		0,09	
30 „	0,25		0,19	0,09 % = 0,03 g	0,16		0,18	
60 „	0,35		0,28	0,21 % = 0,03 g	0,21	0,12 % = 0,04 g	0,24	
1 $\frac{1}{2}$ Std.	0,37		0,38	1,21 % = 0,30 g	0,33		—	
2 „	0,33	0,43 % = 0,20 g	0,39		0,37	1,36 % = 0,20 g	0,40	
2 $\frac{1}{2}$ „	0,35		0,34	1,69 % = 0,30 g	—		—	
3 „	—		—		0,40	4,16 % = 1,25 g	0,37	
4 „	0,24	1,55 % = 0,16 g	—		0,32		0,34	
4 $\frac{1}{2}$ „	—		0,27	3,55 % = 0,30 g	—		—	
5 „	—		—		0,25	6,0 % = 0,13 g	0,32	
5 $\frac{1}{2}$ „	0,16		—		—		—	
6 „	—		—		—		0,27	
6 $\frac{1}{2}$ „	0,13	3,9 % = 0,45 g	—		—		—	
7 „	—		—		—		0,19	
7 $\frac{1}{2}$ „	—		0,12	3,11 % = 0,42 g ²⁾	—		—	
8 „	—		—		0,12		0,14 (9 St.)	

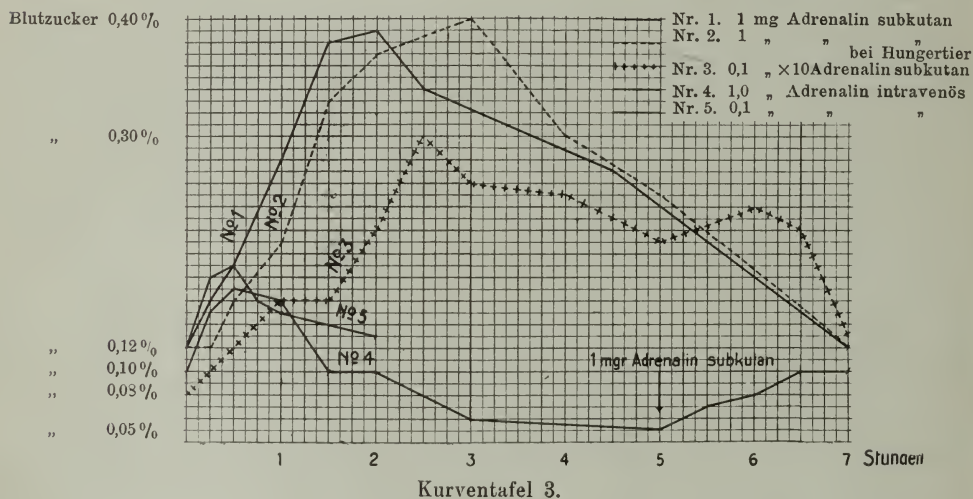
nicht bestimmt

Aus den angeführten Ergebnissen ersieht man, dass bei Kaninchen nach subkutaner Injektion von 1 mg Adrenalin der Blutzuckergehalt schnell

¹⁾ Erlandsen, Biochem. Zeitschr. 24. 1. 1910.

²⁾ Nach 24 Stunden 0,24 % und 0,17 g Harnzucker.

in die Höhe geht, dass er sein Maximum im Verlaufe von 2—3 Stunden erreicht, um dann nach kurzer Zeit wieder etwas langsamer zurückzugehen. Nach 7—9 Stunden ist die Hyperglykämie wieder verschwunden. Sehr bemerkenswert ist weiter die Tatsache, dass die Hyperglykämie bei Karenzkaninchen ebenso hoch ist wie bei den Normaltieren. Bei einer genaueren Analyse der Tabelle bemerkt man, dass die Hyperglykämie bei den Karenztieren 15 Min. später als bei den Normaltieren anfängt. Während bei diesen der Blutzuckerwert schon nach 15 Min. um 50% gestiegen ist, findet man bei den Karenztieren 15 Min. nach der Injektion überhaupt noch keine Steigerung und erst nach 30 Min. dieselben Werte wie dort nach 15 Min. Später stimmen die Kurven überein (vgl. Kurventafel 3). Diese Erscheinung lässt sich ungezwungen daraus erklären, dass die Hungertiere kein Leberglykogen besitzen. Die übrigen Kohlenhydratdepots werden also etwas später angegriffen und man hätte in erster Linie an das Muskelglykogen zu denken, das beim Hunger später als das Leberglykogen verzehrt wird. Eine solche



Folgerung ist aber mit den oben erwähnten Versuchen von Falta und Priestley, Frank und Isaak, Velich, Michaud u. a. (s. S. 86) ganz unvereinbar, nach welchen das Muskelglykogen nicht in Betracht kommt, während die Leber allein die Zuckerbildung bewirkt. Demnach ist die Leber einerseits für die Adrenalinwirkung notwendig, aber auf der anderen Seite ist das Leberglykogen entbehrlich. Angesichts dieser Schwierigkeit wird man wohl an Pollaks Entdeckung denken, dass Adrenalin bei Hungerkaninchen Glykogenbildung in der Leber zu bewirken vermag, ohne freilich auch auf Grund dieser Tatsache, eine befriedigende Lösung zu finden. Es scheint doch allzu sonderbar, dass das Adrenalin erst eine Glykogenbildung und zugleich eine Zuckerbildung in der Leber aus diesem selben Glykogen zustande

bringen sollte. Und selbst dies zugegeben: wovon soll denn dieses neugebildete Leberglykogen herkommen? Pollak hält das Muskelglykogen für die Quelle, dieses spielt aber doch bei der Adrenalinglykosurie keine Rolle. Die Leber enthält nach Embden andere Zuckerdepots als Glykogen; dass diese das Leberglykogen völlig ersetzen sollten, ist zwar möglich aber recht unwahrscheinlich, denn es wurden recht beträchtliche Zuckermengen ausgeschieden. Die Frage bleibt also noch offen. Als eine Möglichkeit verdienen die mehrmals besprochenen unbekannten Kohlenhydratdepots Berücksichtigung, und Versuche von Michaud (l. c.) sprechen tatsächlich für die Beteiligung derselben. Michaud fand Adrenalin bei Hunden mit Eckseher Fistel unwirksam; anderseits zeigten solche Tiere bei Zufuhr von Zucker per os keine Hyperglykämie. Erhielten aber die Tiere Zucker und zugleich Adrenalin, so stieg der Blutzucker gewaltig in die Höhe (0,33 % und 0,46 %); die unbekannten Kohlenhydratdepots werden also durch Adrenalin mobilisiert. Die Frage bleibt aber, warum dieselben nach Ausscheidung der Leber nicht ohne Zufuhr von Zucker fungieren können. Es erscheint denkbar, dass sie nur als Aushilfe wirken und in der Norm nicht in Anspruch genommen werden; aber das würde immer noch nicht erklären, warum bei Hungertieren ohne Leberglykogen das Adrenalin Hyperglykämie bewirkt. Mag also die Erklärung noch offen bleiben, jedenfalls bleibt die Tatsache bestehen, dass ausser dem Leberglykogen sogar nach 8 Hungertagen dem Organismus reichliche Kohlenhydratdepots, die sehr schnell mobilisiert werden können, zur Verfügung stehen. Vergleicht man die Hyperglykämie und die Glykosurie, so zeigt sich, dass die Zuckerausscheidung erst dann beginnt, wenn die Hyperglykämie eine gewisse Höhe erreicht hat und dass das Maximum der Ausscheidung erst dann auftritt, wenn die Hyperglykämie beträchtlich geworden, ja sogar schon ihr Maximum passiert hat. Die Ausscheidungskurve ist der Hyperglykämiekurve ähnlich, tritt aber etwas später auf, wie es auch zu erwarten ist. Wenn aber, ungeachtet der reichlichen Ausscheidung von 0,2—1,25 g Zucker, der Blutzuckergehalt dann mehrere Stunden lang nur unbedeutend sinkt, so muss die Adrenalinwirkung, d. h. die Zuckerbildung lange andauern und ihre Intensität sogar steigen, nachdem die Hyperglykämie ihr Maximum erreicht hat. Bei einer Hyperglykämie von 0,3 % zirkulieren zirka 400—500 mg Zucker im Blute. Entweder muss also das Adrenalin in dieser Zeit seine Reizwirkung andauernd ausüben, oder der Reiz muss auch nach der Zerstörung des Adrenalins sehr lange fortwirken. Diese Ergebnisse stimmen also nicht mit Straubs und Ritzmanns Beobachtungen überein, denen zufolge die glykosurische Wirkung verschwindet, sobald die Adrenalininjektion aufhört; allerdings wurde bei deren Versuchen eine Adrenalinlösung 1 : 250000 verwendet und der Reiz war demgemäss wohl viel geringer. Dagegen zeigen die Versuche, dass das „Latenzstadium“ sich nicht aus dem Erscheinen der Glykosurie berechnen lässt, weil diese erst $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach dem Auftreten der Hyperglykämie

beginnt. Da die Hyperglykämie schon nach 15 Min. deutlich ausgebildet ist, und da das Adrenalin nur subkutan eingespritzt wurde, darf man folgern, dass die Latenz jedenfalls von sehr kurzer Dauer ist. Ob die zuckerbildende Wirkung ebenso schnell wie die blutdrucksteigernde auftritt, lässt sich aus den Versuchen nicht beurteilen.

b) Intravenöse Injektion von 1 mg Adrenalin.

	Versuch Nr. 1			Versuch Nr. 2		
	Blutzucker %	Harnzucker %	mg	Blutzucker %	Harnzucker %	mg
Präformierter Zucker	0,10	—	—	0,20	0,48	50
15 Min. nach der Injektion	0,15	—	—	—	—	—
30 „ „ „ „	0,17	—	—	0,23	—	—
60 „ „ „ „	0,16	0,06	—	0,30	—	—
1½ Std. „ „ „ „	0,10	0,13	—	—	—	—
2 „ „ „ „	0,10	0,18	6	—	—	—
2½ „ „ „ „	—	—	—	0,33	3,2	430
3 „ „ „ „	0,06	—	—	—	—	—
3¼ „ „ „ „	—	—	—	0,24	—	—
4½ „ „ „ „	—	—	—	0,20	3,2	130
5 „ „ „ „	0,05	—	—	0,17	—	—

Aus Versuch Nr. 1 ist, in Übereinstimmung mit Pollak (S. 85), ersichtlich, dass die intravenöse Zufuhr von 1 mg Adrenalin eine recht geringe Hyperglykämie und geringe Glykosurie hervorruft. Die Hyperglykämie setzt ebenso rasch ein wie nach subkutaner Injektion; nach 15 Min. findet man die gleichen Werte. Dann spielt sich die Steigerung bei der intravenösen Injektion sehr schnell ab und nach einer Stunde findet man schon wieder normalen Zuckergehalt, ja er sinkt mit der Zeit noch tiefer bis zur deutlichen Hypoglykämie (vgl. S. 90, Kurventafel 3, Nr. 4). In diesem Versuche wurde alsdann 5 Stunden nach Beginn 1 mg Adrenalin subkutan eingespritzt. Der Zuckergehalt, der ja unmittelbar vor der Einspritzung 0,05% betrug, erreichte nach ½ Stunde 0,07%, nach einer Stunde 0,08%, nach 1½ Stunde 0,10% und nach 2 Stunden 0,10%. Eine subkutane Adrenalininjektion, die sonst eine sehr erhebliche Hyperglykämie bewirkt, war demnach bei diesem Kaninchen völlig unwirksam und das intravenös injizierte Adrenalin erwies sich scheinbar als ein Gegengift gegen die glykosurische Wirkung des subkutan eingeführten. Tatsächlich ist das Tier so stark vergiftet, dass die toxisch beeinflussten Zellen nicht mit Zuckerbildung zu reagieren vermögen. Dass wirklich eine so schwere Intoxikation vorliegt,

zeigte ein Versuch mit einem Hungerkaninchen; dasselbe ging 7 Minuten nach der Adrenalineinspritzung (1 mg) an Lungenödem ein.

Der Versuch Nr. 2 weckt deshalb besonderes Interesse, weil das Kaninchen schon vorher Hyperglykämie und Glykosurie aufwies; ob Diabetes oder transitorische Glykosurie vorlag, ist unentschieden. Die relative Vermehrung des Blutzuckers ist hier sehr beträchtlich, die absolute beträgt aber nur 0,13 %; dabei wurde viel Zucker ausgeschieden. Da das Kaninchen nicht normal war, besagt der Versuch nicht viel.

e) Intravenöse und subkutane Injektion von 0,1 mg Adrenalin.

	Versuch Nr. 1 (Intravenöse Injektion)	Versuch Nr. 2 (Subkutane Injektion)
	Blutzuckergehalt	
	%	%
Präformierter Zucker	0,12	0,11
15 Minuten nach der Injektion	0,18	—
30 " " " "	0,19	0,18
45 " " " "	0,16	—
60 " " " "	0,15	0,18
2 Stunden " " "	—	0,19
3 " " " "	0,13	0,17
4 " " " "	—	0,13

Bei beiden Versuchen wurde im Harn kein Zucker ausgeschieden. Ein Vergleich von Versuch Nr. 1 mit Versuch Nr. 1 der vorhergehenden Tafel zeigt, dass die Hyperglykämie nach Injektion von 0,1 mg grösser ist als nach 1,0 mg; auch ergibt sich in der Folge keine Hypoglykämie (vgl. S. 90, Kurventafel 3, Nr. 5). Zwischen subkutaner und intravenöser Injektion findet man bei dieser Dosis so gut wie keinen Unterschied im Gegensatz zu Straub und Ritzmann, die die subkutane Injektion viel weniger wirksam befanden. Dieser Unterschied rührt von der Konzentration der Adrenalinlösung her; ich spritzte 0,1 mg Adrenalin in 4 ccm Kochsalzlösung ein, während Straub und Ritzmann mehr als 20 ccm Lösung injizierten.

Die kleine Adrenalinmenge von 0,1 mg bewirkte also nur einen recht schwachen Reiz, der zudem nur ganz kurze Zeit andauert. Stellen wir die Ergebnisse der verschiedenen Versuche einander gegenüber, so ergibt sich: 1. subkutane Injektion von 1 mg bewirkt grosse Hyperglykämie und Glykosurie; 2. intravenöse Injektion von 1 mg ruft eine geringe, schnell vorbeigehende Hyperglykämie (ohne Glykosurie) hervor und 3. intravenöse und subkutane Injektion von 0,1 mg bedingt eine etwas höhere Hyperglykämie, ist aber für Hervorrufung von Glykosurie unzureichend. Da die subkutane In-

jektion von 1 mg viel wirksamer ist als die intravenöse, so muss man annehmen, dass der Unterschied durch die Adrenalinkonzentration des Blutes bedingt wird. Bei subkutaner Einführung wird das Adrenalin nach und nach resorbiert und gleichzeitig zerstört, so dass hier die Reizwirkung einer geringen Adrenalinkonzentration während längerer Dauer vorliegt. Das auf einmal intravenös eingeführte Adrenalin bewirkt dagegen eine Lähmung der Zuckerproduktion. Ist diese Überlegung richtig, so müsste man durch fraktionierte Injektion von 1 mg, z. B. in Dosen von je 0,1 mg denselben Effekt erzielen können, wie durch subkutane Einführung von 1 mg auf einmal. Das Experiment bestätigt diese Voraussage: Einem Kaninchen mit einem Blutzuckergehalt von 0,08 % wurde jede halbe Stunde 0,1 mg Adrenalin subkutan eingespritzt; der Blutzuckergehalt war: nach 15 Min. 0,10 %; nach 60 Min. 0,16 %, nach 2 Stunden 0,22 %, nach 2½ Stunden 0,30 %, nach 3 Stunden 0,26 %, nach 4 Stunden 0,25 %, nach 5 Stunden 0,21 %, nach 6 Stunden 0,24 %. Nunmehr wurde die weitere Adrenalininjektion ausgeschaltet; der Blutzuckergehalt war nach 6½ Stunden 0,22 % und nach 7 Stunden 0,13 %. Die Blutzuckerkurve stieg demnach wie auch zu erwarten war, langsamer an als nach Injektion von 1 mg, dagegen dauert die Hyperglykämie entschieden länger; sie hört aber auch viel schneller nach Unterbrechung der Injektion wieder auf. Diese Verhältnisse werden durch Kurven-
tafel 3 Nr. 3 (S. 90) sehr gut illustriert.

Die Glykosurie tritt in diesem Versuche selbstverständlich später ein. Nach 1 Stunde war noch kein Zucker ausgeschieden, nach 4 Stunden waren 70 mg (0,38 %) ausgeschieden und nach 7 Stunden 250 mg (0,36 %). Es findet also eine Summierung der einzelnen Adrenalinwirkungen statt und der Versuch bildet tatsächlich ein Analogon der Versuche von Straub und Ritzmann. Man kann auch daraus folgern, dass nach subkutaner Einführung von Adrenalin eine ähnliche Summierung eintreten muss. Diese Ergebnisse lassen sich selbstverständlich durch weitere Einzeluntersuchungen noch viel besser verifizieren; doch dürfte der Vorgang im Prinzip schon als aufgeklärt angesehen werden.

Bei Fröschen, sofern die Tiere gut ernährt sind, soll nach Velich¹⁾ eine Stunde nach der subkutanen oder intraperitonealen Injektion von Nebennierenextrakt Zucker im Harne auftreten. Ich habe dem entgegen an Winterfröschen vergebens nach Glykosurie gesucht; nur in einem Falle betrug der Zuckergehalt des Harnes 5 Stunden nach der Injektion 0,075 %. Dass aber das Adrenalin nicht ganz wirkungslos war, zeigte die Blutzuckerbestimmung; 2 Stunden nach Injektion von 1 mg Adrenalin war der Blutzuckergehalt 0,10 %, während ein Kontrollfrosch zur selben Zeit untersucht 0,04 % aufwies (Blut aus Sinus venosus; Doppelbestimmungen). In einem anderen Versuch

¹⁾ Velich, Virchows Arch. 184. 345. 1906.

wurde 15 Min. nach der Injektion 0,07 % Blutzucker gefunden; der Kontrollfrosch zeigte 0,05 % und 0,047 %. An Sommerfröschen stieg die Blutzuckerkonzentration nach Adrenalinvergiftung (1 mg) auf 0,13 % gegenüber der Norm 0,04 %. Die Zuckerausscheidung war 0,11 % oder 2,75 mg im Verlaufe von 2 Stunden. Velich fand 24 Stunden nach der Adrenalininjektion 0,28 % Harnzucker.

Beim Menschen sind bis jetzt nur sehr wenig Untersuchungen über das Verhalten des Blutzuckers bei Adrenalinvergiftung veröffentlicht. Frank¹⁾ fand $\frac{3}{4}$ Stunden nach Injektion von 1 mg Adrenalin folgende Werte: 0,07 % bzw. 0,14 %, 0,13 %—0,14 %, 0,07 %—0,19 %, 0,06 %—0,19 %, 0,15 %—0,22 %; Zuckerausscheidung im Harn lag nicht vor. Über die Glykosurie nach Adrenalin liegen dagegen wichtige Mitteilungen vor, die für die Theorie überhaupt bedeutungsvoll sind. Die Glykosurie nach Adrenalininjektion ist keine konstante Erscheinung beim Menschen. Allerdings werden viel geringere Dosen als bei Kaninchen verwendet, nämlich 1 bis höchstens 3 mg, was pro kg berechnet $\frac{1}{30}$ der beim Kaninchenversuch gebrauchten Dosis ist, und wir haben oben gesehen, dass schon die Herabsetzung auf $\frac{1}{10}$ beim Kaninchen wirkungslos ist. Nach Eppinger, Falta und Rüdinger²⁾ ist der Tonus der autonomen Nerven für die Adrenalinglykosurie entscheidend. Pilokarpin hebt die Adrenalinwirkung auf; Eppinger und Hess³⁾ zeigten, dass alle Menschen, welche auf Pilokarpin stark reagieren (Schweiss- und Speichelsekretion) und also einen erhöhten Tonus der kranial-autonomen Nerven besitzen, unempfindlich gegen Adrenalin sind und umgekehrt. Falta, Newburgh und Nobel⁴⁾ fanden, dass Adrenalin plus Atropin Glykosurie bewirken, wo Adrenalin allein unwirksam war. Bei alimentärer Glykosurie war hingegen Atropin unwirksam und Pilokarpin kein Hemmungskörper, folglich besitzt die Adrenalinglykosurie eine gewisse Unabhängigkeit von der alimentären Glykosurie. Nach Reichenstein⁵⁾ tritt aber nach Adrenalin nur da Glykosurie ein, wo alimentäre Glykosurie vorkommt, und beim Hund war der Antagonismus zwischen Pilokarpin und Adrenalin nicht zu beobachten (Frank und Isaak⁶⁾).

Leire bestimmte den Blut- und Harnzucker nach Adrenalin (1 mg) bei 3 Kranken. Die Diagnose war Hysterie (A. H. und G. S.) bzw. Neurasthenie (J. H.). Die Ergebnisse sind in folgender Tafel zusammengestellt.

¹⁾ Frank, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 103. 397. 1911.

²⁾ Eppinger, Falta und Rüdinger, Zeitschr. f. klin. Med. 66. 1. 1908 und 67. 880. 1909.

³⁾ Eppinger und Hess, Ebenda 67. 345. 1909 und 69. 205. 1909.

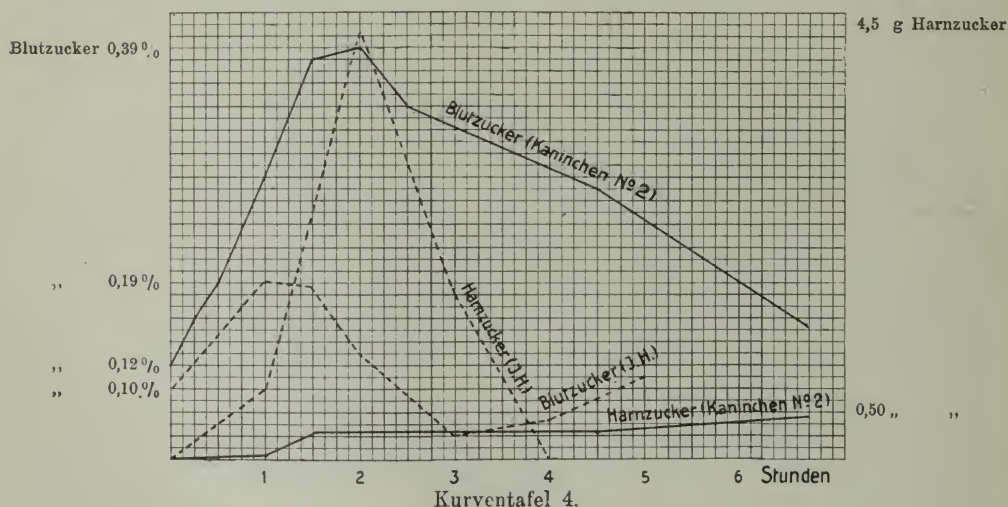
⁴⁾ Falta, Newburgh und Nobel, Ebenda 72. 97. 1911.

⁵⁾ Reichenstein, Wien. klin. Wochenschr. 24. 1911.

⁶⁾ Frank und Isaak, Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. 7. 326.

	A. H.			G. S.			J. H.		
	Blut- zucker	Harnzucker		Blut- zucker	Harnzucker		Blut- zucker	Harnzucker	
	%	%	g	%	%	g	%	%	g
Präformierter Zucker	0,11	—	—	0,10	—	—	0,10	—	—
30 Minuten nach Injektion	0,19	—	—	0,19	—	—	0,15	—	—
60 „ „ „	0,27	—	—	—	—	—	0,20	0,75	0,73
1½ Stunden „ „	—	—	—	0,17	—	1,7	0,19	—	—
2 „ „ „	0,23	6,5	4,3	—	—	—	0,13	4,0	4,56
3 „ „ „	0,16	6,5	6,0	0,04	—	0,45	0,03	1,75	0,70
4 „ „ „	—	7,5	3,5	0,09	—	0	0,07	0	0
5 „ „ „	—	3,5	1,7	0,06	—	0	0,11	0	0
6 „ „ „	—	0	0	—	—	0	—	—	—

Die drei Kranken besaßen von vornherein einen durchaus normalen Blutzuckergehalt und sie reagieren sämtlich stark auf Adrenalin. Der Versuch G. S. ist nicht rein, da ausserdem 100 g Glykose gegeben wurden. Wie ersichtlich steigt der Blutzucker zuerst stark an, die Hyperglykämie ist nach 30 Minuten schon beträchtlich und nach 1 Stunde wird das Maximum erreicht. Dann sinkt der Blutzuckergehalt anfangs langsam, später rascher



und zwar bis zu einer erheblichen Hypoglykämie, von der aus er wieder — mit oder ohne Auf- und Niedergang — zur Norm zurückkehrt¹⁾. Wie in den Kaninchenversuchen tritt die Glykosurie später als die Hyperglykämie ein; aber obwohl die Hyperglykämie geringer ist, findet doch eine bedeutend grössere Ausscheidung statt. Soweit diese Versuche ein Urteil zulassen, ist also der menschliche Organismus gegen Adrenalin viel empfindlicher

¹⁾ Dieses und mehrere andere Umstände sprechen dafür, dass das Adrenalin auch eine phlorhidzinähnliche Wirkung auf die Niere ausübt.

als der Kaninchenorganismus und die Versuche bestätigen die Auffassung, dass die menschliche Niere viel intensiver auf Hyperglykämie reagiert als die Kaninchenniere (vgl. hierzu die Kurventafel 4 auf S. 96).

Als Kuriosität möge mitgeteilt werden, dass Adrenalin bei Insekten (*Dytiscus*) wirkungslos ist; jedenfalls waren 0,01—0,001 mg Adrenalin pro Tier von 2 g ohne Wirkung auf den Blutzuckergehalt.

2. Hyperglykämie nach dem Zuckerstich.

Schon Cl. Bernard hatte gefunden, dass die *Piqûre* eine Hyperglykämie bewirkt, die dann ihrerseits die Ursache der Glykosurie ist; in seinen *Leçons sur le diabète* wird allerdings nur eine Bestimmung des Blutzuckers mitgeteilt, mit dem Ergebnis **0,25 %**. Das Auftreten dieser Hyperglykämie haben zahlreiche Nachuntersucher bestätigt: Naunyn¹⁾ fand bei Kaninchen 4 Stunden nach der *Piqûre* Werte bis **0,81 %**, Seelig sogar (zit. bei Naunyn) bis **0,93 %**. Schon nach 30 Minuten war die Hyperglykämie eingetreten. Diese oft zitierten Angaben sind aber wertlos, da die Aderlasshyperglykämie nicht berücksichtigt und bei sämtlichen Tieren zuerst der ursprüngliche Blutzuckergehalt bestimmt wurde. An 5 Kaninchen fand ich mit Ljungdahl und Bohm²⁾ Steigerungen des Blutzuckerwertes bis **0,38 %**; nach Bock und Hoffmann³⁾ schwankt der Blutzuckergehalt nach dem Zuckerstich von weniger als **0,2 %** bis zu **0,5 %** im Maximum. Der Harnzucker erscheint 1 bis 2 Stunden nach der *Piqûre* und die Ausscheidung dauert zuweilen nur 1 Stunde, meistens aber 5—6 Stunden, selten länger als 24 Stunden; das zeitliche Verhalten der Hyperglykämie hingegen ist nicht genau bekannt. Die *Piqûre* gelingt nach Cl. Bernard u. a. auch beim Hund und anderen Säugetieren. Über die Vögel sind die Angaben geteilt, da Cl. Bernard und Thiel bei Huhn und Taube negativen Erfolg hatten, während Bernhardt bei der Taube Zuckerausscheidung fand. Tatsächlich brauchen die Vögel trotz ausgesprochener Hyperglykämie keine Zuckerausscheidung aufzuweisen, was z. B. insbesondere beim Pankreasdiabetes erwiesen ist. Nach Schiff gelingt der Zuckerstich auch beim Frosch.

Wie eingangs erwähnt, wird jetzt der Zuckerstich als ein Adrenalin-diabetes angesehen. Man stellt sich den Vorgang so vor, dass der Reiz von dem Zuckerzentrum des 4. Ventrikels durch den Sympathikus zu den Nebennieren geht und hier eine Adrenalinsekretion bewirkt, worauf das adrenalinhaltige Blut die Leber — entweder die nervösen Endapparate oder die Leberzellen selbst — zur Zuckerbildung anregt. Ich führe zunächst die Beweise auf, welche für diese Auffassung sprechen, um dann aber auch die entgegengesetzten Einwände zu berücksichtigen.

¹⁾ Naunyn, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 3. 85. 1874.

²⁾ Bang, Ljungdahl und Bohm, Hofmeisters Beitr. 10. 1. 1907.

³⁾ Bock und Hoffmann, Experimentalstudien über Diabetes. 1874.

Als Ergebnis der Untersuchungen von Cl. Bernard und Eckhard steht fest, dass die Erregung sich im Rückenmark bis zur Höhe des ersten Dorsalwirbels fortpflanzt (Durchschneidungsversuche). Von hier geht sie in das unterste Halsganglion und zu den drei ersten Dorsalganglien über (Eckhard, Mark Laffont, Reizung bzw. Zerstörung der Ganglien). Durchschneidung der beiden Splanchnici macht ferner den Zuckerstich unwirksam (Eckhard); folglich geht die Erregung durch den Splanchnicus weiter. Merkwürdigerweise ist nach Eckhard die elektrische Reizung der Splanchnici unwirksam; Macleod und Pearce¹⁾ fanden hingegen nach der Reizung Hyperglykämie, nach Nebennierenexstirpation aber keine Steigerung des Blutzuckers. Nachdem Blum schon die Vermutung ausgesprochen hatte, dass „der Zuckerstich über die Nebenniere geht“, zeigte André Mayer²⁾, dass die Exstirpation beider Nebennieren die Glykosurie verhindert.

Nach Kahn³⁾ tritt nach dem Zuckerstich hochgradige Änderung der chromophilen Substanz der Nebennieren ein, was eine vermehrte Adrenalinsekretion andeutet; und auch Borberg fand zuweilen einen vollständigen Verbrauch der chromophilen Substanz und folgert daraus eine bis zur Erschöpfung führende Sekretion der Nebennieren. Wakemann und Smit⁴⁾ konnten nach Ehrmanns Untersuchungsmethode einen vermehrten Adrenalingehalt des Blutes dartun und Borberg⁵⁾ bestimmte mittelst verbesserter Ehrmannscher Methode den Adrenalingehalt der Nebennierenvene nach der Piqûre zu 1:250000 bis etwa über 1:1000000, Werte, welche nach Straub und Ritzmann Glykosurie bewirken.

Die Beweisführung ist also anscheinend bindend; nichtsdestoweniger lassen sich Tatsachen anführen, die teils die Beweiskraft der angeführten Versuche vermindern, teils direkt gegen sie sprechen.

1. Wenn auch die Piqûre nach Nebennierenexstirpation unwirksam ist, so bewirkt doch die Exstirpation einen Glykogenschwund der Leber, und andererseits ist bei Glykogenmangel der Leber die Piqûre wirkungslos. Für Kaninchen trifft das allerdings nicht zu, denn bei ihnen bleibt nach Kahn und Starkenstein das Leberglykogen nach der Nebennierenexstirpation unverändert.

2. Während die Piqûre bei Hungertieren ohne Wirkung ist, so bewirkt, wie oben erwiesen, das Adrenalin bei ihnen doch eine ebensolche Glykosurie wie bei Normaltieren. (Vgl. S. 89.) Allerdings fehlen bei Hungertieren Blutuntersuchungen nach der Piqûre.

3. Die Piqûre ist nach Eckhard bei narkotisierten Tieren erfolglos, während es gelingt bei denselben eine Adrenalinglykosurie zu erzeugen.

¹⁾ Macleod und Pearce, *Americ. Journ. of Physiol.* **29**. 419. 1912.

²⁾ André Mayer, *C. r. soc. biol.* 1906. S. 1123.

³⁾ Kahn, *Pflügers Arch.* **140**. 209. 1911.

⁴⁾ Wakemann und Smit, *Pflügers Arch.* **124**. 198. 1908.

⁵⁾ Borberg, *Dissertation*. Kopenhagen 1912.

(Starkenstein). Freilich ist es demgegenüber Borberg (l. c.) gelungen bei narkotisierten Kaninchen (Äthernarkose) den Zuckerstich mit positivem Erfolge auszuführen. Nach den neusten Untersuchungen von Neubauer¹⁾ existieren diese Unterschiede nicht. Nach Urethan, welches eine fördernde Wirkung auf die Adrenalinglykosurie besitzt, ist der Zuckerstich ebenfalls positiv wirksam. Chloralhydrat setzt dagegen die Hyperglykämie nach der Piqûre sehr stark herab, was nach (unveröffentlichten) Untersuchungen aus dem hiesigen Institut jedoch für die Adrenalinhyperglykämie nicht der Fall ist.

4. Die von Wakemann und Smit beschriebene Adrenalinämie wird von Kahn²⁾ bestritten: „Weder das arterielle noch das venöse Blutserum und Plasma lassen nach dem Zuckerstich eine Vermehrung der vasokonstriktorischen Wirkung erkennen“. Ebenso fehlte die mydriatische Wirkung. Dieses Ergebnis ist von Borberg und Lopez (l. c.) vollinhaltlich bestätigt worden. Nur in der Nebennierenvene konnte Borberg das Adrenalin nachweisen (siehe S. 98).

5. Wäre die Zuckerstichhyperglykämie von einer vermehrten Adrenalinsekretion abhängig, so hätte man auch nach der Piqûre einen erhöhten Blutdruck zu erwarten; dies trifft aber nach Borberg nicht zu. Der Einwand, dass die glykosurische Wirkung ein empfindlicheres Reagens darstelle, ist unzutreffend, da, wie oben erwiesen, eine nicht unerhebliche Adrenalinzufuhr zur Erzeugung der Glykosurie notwendig ist.

Unter solchen Umständen muss man erwägen, ob die Nebennieren, die unzweifelhaft für die Erzeugung der Piqûrehyperglykämie notwendig sind, möglicherweise nicht auf andere Weise als durch Adrenalinabsonderung die Zuckerbildung der Leber zu beeinflussen vermögen. Jacobi³⁾ wies nach, dass aus der Nebenniere Hemmungsnerven für die Darmmuskulatur austreten; Nishi⁴⁾ weist auf die Möglichkeit hin, dass die Leber auf nervösem Wege von der Nebenniere beeinflusst werden könnte, und Beobachtungen von Macleod und Pearce⁵⁾ sprechen entschieden für eine solche Möglichkeit, indem die Hyperglykämie nach Splanchnicus-erregung ausblieb, wenn der Plexus hepaticus durchgeschnitten worden war.

Der einzige exakte Beweis zugunsten der Adrenalinsekretion bleibt also, dass die chromophile Substanz bei der Piqûre erschöpft wird, während viele schwerwiegende Tatsachen gegen sie sprechen. Ist aber dem Adrenalinschwund keine entscheidende Bedeutung zuzuerkennen, so steht es zweifellos recht schlecht um die ganze Adrenalinhypothese (vgl. jedoch Kap. XI).

¹⁾ Neubauer, Biochem. Zeitschr. 43. 335. 1912.

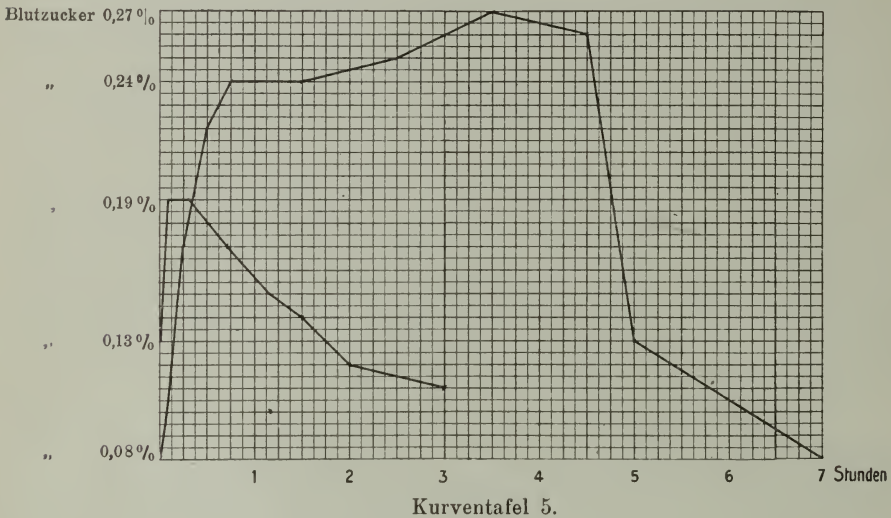
²⁾ Kahn, Pflügers Arch. 144. 251 und 396. 1912.

³⁾ Jacobi, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 29. 171. 1892.

⁴⁾ Nishi, Ebenda 61. 401. 1909.

⁵⁾ Macleod und Pearce, Americ. Journ. of Physiol. 29. 419. 1912.

Nach Schiff ist die Piqûre bei Winterfröschen unwirksam, während ich anderseits bei Winterfröschen nach Adrenalinvergiftung nur eine recht geringe Hyperglykämie und keine konstante Glykosurie auffand. Seelig¹⁾ fand nach intravenöser Injektion von Glykose an Karenzkaninchen eine unbedeutende Glykosurie (etwa 0,2 g) und bei ebensolchen Tieren ist auch die Piqûre wirkungslos; wird jedoch nach der Piqûre dieselbe Zuckermenge (20 ccm 10%iger Lösung) intravenös eingeführt, so tritt eine reichliche Zuckerausscheidung ein (zirka 0,6 g). Oben haben wir gesehen, dass der injizierte Zucker aus dem Blut sehr rasch verschwindet, um in gewissen Depots abgelagert zu werden. Da er nicht als Leberglykogen magaziniert wird, so



werden also diese Depots durch die Piqûre mobilisiert, ebenso wie nach Michaud das Adrenalin bei Hunden mit Eckscher Fistel eine Mobilisierung dieser Depots nach Zuckerezufuhr bewirkt.

Ein Vergleich der Blutzuckerkurve nach der Piqûre mit derjenigen nach Adrenalinvergiftung vermag gleichfalls einen Beitrag zur schwebenden Frage zu liefern. In einem einschlägigen Versuche wurden 7 Stunden nach der Piqûre 60 ccm Harn mit 2,35% Zucker ausgeschieden; die Piqûre war also gelungen. Der Blutzucker stieg (vgl. die Kurventafel 5) augenblicklich rasch in die Höhe und ist schon 15 Minuten nach dem Zuckerstich um über 100% gestiegen: von 0,08% auf 0,17%. Nach etwa 1 Stunde ist das Maximum beinahe erreicht (0,24%) und die Kurve steigt während der folgenden 4 Stunden nur noch unbedeutend, dann sinkt sie ebenso schnell zurück wie sie gestiegen ist. Sie steigt und sinkt rascher als in den Adrenalinversuchen, auch bleibt sie längere Zeit auf der Höhe. Da aber die Intensität und Dauer der Piqûrewirkung bekanntlich recht erheblich variieren können, besagen diese Unterschiede

¹⁾ Seelig, zit. Naunyn, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 3. 85. 1874.

nichts; immerhin geht soviel aus den Versuchen hervor, dass — wenn nun tatsächlich eine Adrenalinwirkung vorliegt — diese sehr rasch und mit grosser Intensität einsetzt, dass folglich eine augenblickliche bedeutende Sekretion da sein müsste. Da ferner die Wirkung mehrere Stunden andauert, so ist anzunehmen, dass die Sekretion sich gleichfalls längere Zeit, wenn auch mit geringerer Intensität fortsetzt, um dann ebenso rasch aufzuhören, wie sie begonnen hat. Der Versuch spricht also nicht gegen die Theorie der Adrenalinwirkung bei Piqûre.

Bekanntlich bewirken viele Läsionen des Gehirns wie Apoplexie, Commotio cerebri usw. eine transitorische Glykosurie, die höchstwahrscheinlich nach dem Mechanismus der Piqûre zustande kommt. Man hat also Grund anzunehmen, dass auch eine Hyperglykämie vorangeht; doch sind die Untersuchungen hierüber äusserst unvollständig und bedürfen hier keiner Berücksichtigung.

3. Hyperglykämie nach Nervenreizung.

Cl. Bernard und Eckhard zeigten, dass die Reizung des Halsvagus Glykosurie bewirkt; der Reiz geht aber nicht direkt zur Leber, denn nach Durchseidung des Vagus bleibt die Erregung des peripheren Vagusstumpfes wirkungslos. Hingegen folgt auf die Erregung des zentralen Vagusstumpfes Glykosurie und Cl. Bernard nahm darum an, dass das Zuckerzentrum von dem Vagus aus erregt werden könne. Nach Macleod¹⁾ bleibt die Glykosurie bei zentraler Vagusreizung nach beiderseitiger Splanchnicotomie aus, weshalb Pollak (l. c.) dieselbe unter die Adrenalinämien subsummierte. Schon früher habe ich jedoch mit Ljungdahl und Bohm die Vermutung ausgesprochen, dass nicht die Leber, sondern das Muskelglykogen die Muttersubstanz des Zuckers sei. Trifft dies zu, so muss der Mechanismus in der Tat ein anderer sein, da das Adrenalin das Muskelglykogen nicht gleich mobilisiert (vgl. S. 87). Weiter fand Starkenstein (l. c.) an einem nebenierenlosen Kaninchen bei Vagusdurchschneidung und elektrischer Erregung des zentralen Vagusstumpfes eine deutliche Steigerung des Zuckergehaltes der Lymphe (des Kammerwassers), was unzweifelhaft eine Hyperglykämie anzeigt. Nach Macleod²⁾ lässt sich der Glykosurie durch Sauerstoffzufuhr vorbeugen und Laffont³⁾ definierte schon früher die glykosurische Wirkung der Vaguserregung als eine Respirationslähmung. Kaum kann man demnach behaupten, dass der Mechanismus dieser Glykosurie vollständig aufgeklärt worden sei, ja es bleibt sogar noch zweifelhaft, ob sie überhaupt von einer Adrenalinsekretion abhängt, und Starkenstein glaubt in der Tat, dass eine Funktionssteigerung des sympathischen Endorgans (der Leber?) unabhängig

¹⁾ Macleod, Americ. Journ. of Physiol. 23. 278. 1908/1909.

²⁾ Macleod, Americ. Journ. of Physiol. 19. 388. 1908.

³⁾ Laffont, zit. nach Külz. Pflügers Arch. 24. 97. 1881.

von den Nebennieren durch den Vagusreiz hervorgerufen wurde, was jedoch nicht sehr einleuchtend erscheint.

Unter diesen Umständen sind Blutzuckerbestimmungen von besonderem Wert. In früheren Versuchen von mir, Ljungdahl und Bohm wurde 30 Minuten nach der Vaguserregung nur eine geringe Steigerung des Blutzuckers (0,14 %) gefunden; nach 40—60 Minuten war dann der Gehalt 0,18 %—0,21 % und nach 70 Minuten 0,23 %. Ungeachtet der unbedeutenden Hyperglykämie, die bei solchem Ausmass sonst keine Glykosurie mit sich führt, wurden reichliche Zuckermengen mit dem Harn ausgeschieden, in einem Versuch fanden sich z. B. 0,18 % Blutzucker und über 0,5 % Harnzucker. Bei Karenzkaninchen wurde nach 2—4 Hungertagen Hyperglykämie und Glykosurie beobachtet, nicht aber nach 7tägigem Hunger.

Macleod¹⁾ fand bei Versuchen am Hund nach Vaguserregung auch eine Steigerung des Blutzuckers auf 0,20 % — 0,31 %, gewöhnlich war aber die Zunahme recht unbedeutend. In einem Versuche war z. B. der ursprüngliche Zuckergehalt 0,19 %; 55 Minuten nach der Erregung wurden 0,17 % gefunden, nach 95 Minuten stieg der Zuckergehalt auf 0,23 %, nach 145 Minuten auf 0,24 %; der Zuckergehalt des Harnes hingegen betrug 7,1 %—8 %. Bei reichlicher Sauerstoffzufuhr war die Hyperglykämie gewöhnlich sehr unbedeutend (0,07 %—0,19 %); trotzdem enthielt der Harn etwas Zucker. Ein Versuch nach der Mikromethode lieferte etwas andere Ergebnisse. Bei diesem wurde allerdings der rechte Vagus nicht durchschnitten sondern nur 5 Minuten elektrisch erregt, während es sonst üblich ist, den durchschnittlichen Vagus mehrmals im Laufe einer Stunde zu erregen. Unmittelbar nach der Erregung stieg der Blutzucker von 0,08 % auf 0,19 % um nach 30 Minuten wieder langsam abzusinken (vgl. Kurventafel 5 auf S. 100); Zucker wurde nicht ausgeschieden.

Die Erregung anderer Nerven ist gleichfalls von Glykosurie und Hyperglykämie begleitet. M. Schiff ermittelte, dass nach Durchschneidung des N. ischiadicus eine kurzdauernde Glykosurie eintrat; Lépine²⁾ vermisste beim Hund zwar die Glykosurie, konnte aber eine starke Hyperglykämie konstatieren. Ryndsjun³⁾ hingegen vermochte beim Kaninchen keine Glykosurie nach Ischiadicuserregung aufzufinden. Filehne⁴⁾ entdeckte, dass Reizung der zentralen Endes des N. depressor Glykosurie erzeugt.

Cl. Bernard und Pavy zeigten, dass die Reizung des Rückenmarks am Halse Glykosurie hervorruft und nach Macleod (l. c.) tritt auch Hyperglykämie auf (0,17 % Blutzucker vor und 0,31 % nach der Erregung). Bei Sauerstoffzufuhr bleibt die Hyperglykämie aus (0,16 % und 0,17 %). Durch-

¹⁾ Macleod, Americ. Journ. of Physiol. 22. 373. 1908.

²⁾ Lépine, Le Diabète. S. 254.

³⁾ Zit. nach Lépine.

⁴⁾ Filehne, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1878. S. 321.

schneidung und Erregung der N. splanchnici bewirken nach v. Graefe und Hensen kurzdauernde Glykosurie, was Eckhard bestreitet¹⁾, während Macleod²⁾ bei Erregung des peripheren Stumpfes des durchgeschnittenen Splanchnicus Hyperglykämie (von 0,10 % bis 0,21 %) mit geringer Glykosurie fand und bei Erregung des intakten Splanchnicus eine bedeutende Hyperglykämie konstatierte (0,16 %—0,31 %; 0,11 %—0,38 %; 0,13 %—0,25 %; 0,16 %—0,28 %; 0,18 %—0,20 %). Schon nach 30 Min. ist die Hyperglykämie da, ihr Maximum liegt bei etwa 2 Stunden. Sind die Lebernerven durchgeschnitten, so bleibt die Splanchnicusreizung wirkungslos; das spricht gegen die Adrenalintheorie.

4. Hyperglykämie nach Einspritzung von Salzlösungen ins Blut.

Bock und Hoffmann³⁾ beobachteten zuerst, dass die intravenöse Einspritzung von 1 % iger Kochsalzlösung Glykosurie bewirkt und Külz⁴⁾ bestätigte dies auch für andere Salze wie Natriumazetat, Natriumkarbonat, valeriansaures und bernsteinsaures Natron. Underhill und Kleiner⁵⁾ fanden ein gleiches für Calziumsalze und Burnett⁶⁾ zeigte, dass Magnesiumsalze eine besonders starke glykosurische Wirkung besitzen. Fischer⁷⁾ und später unabhängig von ihm Brown⁸⁾ machten die wichtige Entdeckung, dass Calziumchlorid die glykosurische Wirkung des Kochsalzes aufzuheben vermag und nach Burnett⁹⁾ hat Kaliumchlorid den gleichen Einfluss. Underhill und Clossen¹⁰⁾ fanden Hyperglykämie; so wurde bei Injektion von Kochsalz in die Carotis 0,27 % Blutzucker gefunden, nach Zufuhr von Magnesiumsulfat (1/2 molare Lösung) 0,32 %. Underhill und Kleiner fanden nach Einführung von reiner Calziumchloridlösung allein 0,25 %, während Calziumchlorid und Kochsalz keine Hyperglykämie bewirkten. Bei Injektion in die Ohrvene erzielten aber Underhill und Clossen bei Kaninchen Glykosurie und Hypoglykämie. Ich habe in einem Versuch mittelst der Mikromethode das Verhalten des Blutzuckers nach intravenöser Injektion von 0,9 % iger Kochsalzlösung studiert. Es wurden jedoch nur 10 ccm im Verlaufe von 10 Minuten eingeführt, während sonst etwa 100 ccm 1 % iger Lösung verwendet wurden. Dabei habe ich keine Hyperglykämie gefunden; die Blutzuckerwerte waren 0,11 % (vorher) — 0,12 % (nach 10 Min.) — 0,10 % (nach 20 Min.) — 0,09 % (nach 1 Stunde) — 0,09 % (nach 1 1/2 Stunden) — 0,10 % (nach 2 Stunden)

¹⁾ Zit. nach Pflüger. Das Glykogen. 2. Aufl. 1905. S. 387.

²⁾ Macleod, l. c. und Americ. Journ. of Physiol. 22. 373. 1908 und 23. 278. 1908.

³⁾ Bock und Hoffmann, Du Bois Reymonds Arch. 1871. 550.

⁴⁾ Külz, zit. nach Underhill und Clossen.

⁵⁾ Underhill und Kleiner, Journ. of biol. chem. 4. 395. 1908.

⁶⁾ Burnett, Journ. of biol. chem. 4. 57. 1908.

⁷⁾ Fischer, Univ. of Calif. Publ. 1. 87. 1904.

⁸⁾ Brown, Americ. Journ. of Physiol. 10. 378. 1904.

⁹⁾ Burnett, Journ. of biol. chem. 5. 351. 1908/1909.

¹⁰⁾ Underhill und Clossen, Americ. Journ. of Physiol. 15. 321. 1906.

— 0,10 % (nach 2 $\frac{1}{2}$ Stunden) und 0,11 % (nach 3 Stunden); im Harn war kein Zucker. War das Ergebnis auch ein negatives, so zeigt es doch recht schön die Brauchbarkeit der Methode. In einem anderen Versuch wurden 3 g Kochsalz in 100 ccm Wasser per os gegeben und auch dabei keine Hyperglykämie gefunden. Der Mechanismus dieser Glykosurie soll nach Underhill und Clossen in einer vermehrten Permeabilität der Niere bestehen, während nach denselben Verfassern für die Hyperglykämie die begleitende Dyspnoe verantwortlich ist, denn Asphyxie allein bewirkt bereits eine Steigerung des Blutzuckers. Mc Guigan¹⁾ hingegen wies nach, dass mit der Salzlösung eingeführter Traubenzucker nicht so ausgiebig eliminiert wird wie ohne Salz, fand jedoch auch anderseits, dass Nebennierenexstirpation bei Kaninchen die Salzhyperglykämie unmöglich macht. Man darf also schliessen, dass die Salze eine Adrenalinämie hervorrufen, wahrscheinlich sekundär als Folge der entstandenen Dyspnoe. Dann wäre die Salzhyperglykämie unter die folgende Gruppe einzureihen. Anderseits trat bei Hunden — wenn auch schwieriger — die Salzglykosurie nach Nebennierenexstirpation ein, und bei Katzen blieb die Salzwirkung nach der Exstirpation unverändert. Es ist aber sehr unwahrscheinlich, dass die Salzwirkung bei verschiedenen Tieren von prinzipiell verschiedener Art sein soll. Nach Külz bleibt die Salzglykosurie nach Durchschneidung der Splanchnici aus, nach Wilenko²⁾ auch die Hyperglykämie.

5. Hyperglykämie bei Asphyxie.

Ausser der durch ungenügende Luftzufuhr bedingten Glykosurie umfasst diese Gruppe die meisten Intoxikationen mit Ausnahme jener durch einige Gifte, die wahrscheinlich nichts mit Adrenalin zu tun haben oder auch nach einem anderen Mechanismus als die Adrenalinwirkungen zur Geltung kommen. Auch diese Glykosurie ist von Cl. Bernard entdeckt worden.

Das gemeinsame Moment ist die Asphyxie, die ihrerseits aber in verschiedener Weise zustande kommt. Eine ungenügende Luftzufuhr kommt, von einer mechanischen Hinderung abgesehen, auch bei ungeschickter Inhalationsnarkose vor. Einige Gifte wirken auf die Lungenatmung schädigend ein, entweder durch Paralyse der Respirationsmuskulatur oder -Nerven oder durch Tetanus derselben Muskulatur. Andere Gifte bedingen weiter eine „innere Erstickung“, eine Behinderung des Sauerstofftransportes im Blute z. B. durch Bildung von Kohlenoxyd-, Zyan-, Sulf- oder Methämoglobin.

Sie alle können demgemäss aus einem gemeinsamen Gesichtspunkt betrachtet werden. Zuerst sei bemerkt, dass die Glykosurie keine konstante Erscheinung bildet, und wie weit dies auch auf die Hyperglykämie zutrifft, steht noch offen. Jedenfalls findet man zuweilen angegeben, dass Hyper-

¹⁾ Mc Guigan, Americ. Journ. of Physiol. 24. 287. 1910.

²⁾ Wilenko, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 66. 143. 1911.

glykämie ohne Glykosurie vorgekommen ist; im übrigen ist die Zahl der Blutzuckerbestimmungen recht spärlich.

Die Hyperglykämie-Glykosurie ist von dem Leberglykogen abhängig. Cl. Bernard vermisste die Curare-Glykosurie an Hungerhunden; nach Araki¹⁾ tritt bei Hungertieren keine Glykosurie bei Luftmangel und Vergiftungen mit Kohlenoxyd, Morphin, Curare und Amylnitrit ein, und Luzzato²⁾ vermisste die Morphinglykosurie bei Hungertieren. Pick³⁾ fand bei Glykogenmangel Kohlenoxyd unwirksam, ebenso Straub⁴⁾, Rosenstein⁵⁾ und v. Vamossy⁶⁾, und nach Rüschhaupt⁷⁾ ist auch Azeton unwirksam. Schiff⁸⁾ fand ein gleiches für Strychnin bei entlebten Fröschen, und Bock und Hoffmann (l. c.) sowie Macleod⁹⁾ zeigten, dass Curare nach Unterbindung der Lebergefäße unwirksam ist.

Nach Straub (l. c.) ist die Kohlenoxyd-Glykosurie von der Eiweisszufuhr abhängig, während umgekehrt Kohlenhydratzufuhr dieselbe aufzuheben vermag; Rosenstein hingegen fand bei Kohlenhydratzufuhr eine langdauernde Glykosurie. Jedenfalls tritt immer ein bedeutender Eiweisszerfall ein und das Blut enthält immer reichliche Mengen Milchsäure, wahrscheinlich von dem Eiweiss herstammend.

Die Zuckerbildung ist eine transitorische und wird durch Zufuhr von Luft oder Sauerstoff verhindert bzw. aufgehoben. Das fand schon Schiff (l. c.) bei der Curarevergiftung; doch wurde es von Cl. Bernard¹⁰⁾ bestritten. Letzterer fand nämlich in einem Versuch am Hund 0,26 % Blutzucker und viel Harnzucker, ohne dass die Respirationsbewegungen gelähmt worden waren und glaubte, dass Curare eine gesteigerte Tätigkeit der Leber bewirkt. Penzoldt und Fleischer¹¹⁾ zeigten aber, dass bei vollständiger Apnoe die Glykosurie ausbleibt, was Zuntz¹²⁾ ebenso wie Sauer¹³⁾ bestätigte; ersterer macht zudem auf die Abkühlung als zuckerbildendes Moment aufmerksam. Nach Müller¹⁴⁾ bleibt die Azetonglykosurie bei Sauerstoffzufuhr aus; ein gleiches gilt nach Seelig¹⁵⁾ für die Ätherglykosurie, und für Piperidin ist es ebenfalls von Underhill¹⁶⁾ dargetan.

¹⁾ Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15. 355. 1891.

²⁾ Luzzato, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 52. 95. 1905.

³⁾ Pick, Ebenda. 33. 305. 1894.

⁴⁾ Straub, Ebenda. 38. 139. 1897.

⁵⁾ Rosenstein, Ebenda. 50. 363. 1898.

⁶⁾ v. Vamossy, Ebenda. 41. 273. 1898.

⁷⁾ Rüschhaupt, Ebenda. 44. 127. 1901.

⁸⁾ Schiff, Untersuchung über die Zuckerbildung der Leber. Würzburg 1858.

⁹⁾ Macleod, Americ. Journ. of Physiol. 23. 278. 1908/1909.

¹⁰⁾ Cl. Bernard, Leçons sur le diabète. S. 377.

¹¹⁾ Penzoldt und Fleischer, Virchows Arch. 87. 241. 1882.

¹²⁾ Zuntz, Du Bois Reymonds Arch. 1884. S. 380.

¹³⁾ Sauer, Pflügers Arch. 49. 423. 1891.

¹⁴⁾ Müller, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 44. 61. 1901.

¹⁵⁾ Seelig, Ebenda. 52. 481. 1905.

¹⁶⁾ Underhill, Journ. of biol. Chem. 1. 113. 1905/1906.

Wenn also die Zuckerbildung durch Luftzufuhr verhindert bzw. aufgehoben werden kann, so fragt es sich, ob der Mangel an Sauerstoff oder der vermehrte Gehalt des Blutes an Kohlensäure für dieselbe verantwortlich ist. Schiff und Tieffenbach¹⁾ suchten die Ursache der Glykosurie in der Kohlensäurevergiftung, und anderseits fanden Saiki und Wakayama²⁾ bei Kohlenoxydvergiftung ein ausserordentlich tiefes Sinken des Sauerstoff- und Kohlensäuregehaltes im Blut. Neuere Untersuchungen von Macleod (l. c.) sprechen für eine Kohlensäurewirkung bei der Curareglykosurie, und sehr überzeugend sind die Versuche von Edie³⁾, denen zufolge eine Vermehrung oder Verminderung des Sauerstoffes in der Atemluft gleichgültig bleibt, während eine reichliche Kohlensäuremenge Glykosurie hervorruft.

Durchschneidung der Splanchnici bzw. des Rückenmarkes verhindert nach Eckhard (l. c.) und Langendorff⁴⁾ die Glykosurie nach Morphin- und Strychninvergiftung, nach Macleod⁵⁾ übt jedoch die Durchschneidung der Splanchnici keinen Einfluss auf die Zuckerausscheidung nach Vergiftung mit Kohlenoxyd und Curare aus. Hieraus folgert Pollak (l. c.), dass die durch Asphyxie bedingte Zuckerproduktion von dem Zuckerzentrum unabhängig ist, und dass der durch Asphyxie bedingte Kohlensäuregehalt des Blutes die peripheren sympathischen Endapparate direkt erregen könne. Immerhin bleibt auch die Möglichkeit, dass die Nebennieren direkt erregt werden können. Nach Starkenstein (l. c.) ist aber die Kohlenoxydvergiftung wirkungslos, wenn die Splanchnici durchschnitten sind, und er konnte weiter an normalen Kaninchen nach Leuchtgasvergiftung deutliche Veränderungen der Nebennieren nachweisen. Endlich blieb die Hyperglykämie nach Nebennierenexstirpation vollkommen aus. Die Erstickungsglykosurie sei demnach die Folge einer zentralen Sympathikusreizung, was gut mit Eckhards und Langendorffs Befunden übereinstimmt. Die Verhältnisse bei der Salzglykosurie können hier gleichfalls herangezogen werden. Borberg (l. c.) fand auch nach Asphyxie einen beinahe vollständigen Schwund der chromophilen Substanz der Nebennieren, glaubt aber, dass nicht die Asphyxie an sich, sondern die Muskelanstrengungen für die Adrenalinsekretion verantwortlich seien. Das besagt aber wohl ungefähr das gleiche: Muskelanstrengungen, d. h. die Erstickungskrämpfe bedingen eine Kohlensäureproduktion.

Die Erstickungsglykosurie ist von einer Hyperglykämie bedingt. Diese ist bei der Curarevergiftung schon von Cl. Bernard beobachtet,

¹⁾ Tieffenbach, zit. nach Morishima. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **42**. 28. 1899.

²⁾ Saiki und Wakayama, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**. 96. 1901.

³⁾ Edie, Biochem. Journ. **1**. 455. 1906.

⁴⁾ Langendorff, Du Bois Reymonds Arch. 1886. Suppl.-Bd. S. 269.

⁵⁾ Macleod, Americ. Journ. of Physiol. **23**. 279. 1909.

welcher bei drei Versuchen am Hund 0,28 %, 0,24 % und 0,26 % Blutzucker fand. Die Normalwerte waren 0,15 %, 0,17 % und 0,16 %. In einem zweiten Versuche — an einem Hungertier — wurde kein Zucker ausgeschieden. Cl. Bernard bemerkt ganz richtig, dass der Blutzucker und nicht der Harnzucker für die Curarewirkung entscheidend sein kann. Araki beobachtete bei Curarevergiftung noch viel höhere Blutzuckerwerte, nämlich 0,6 % bis 0,7 %. Nach Seegen¹⁾ tritt die Hyperglykämie schon nach 10—30 Minuten ein und Macleod fand schon nach 30 Minuten 0,30 % Blutzucker oder mehr, und nach 1½—2½ Stunden wurden 0,37 % bis 0,42 % gefunden. Bei Sauerstoffzufuhr blieb die Hyperglykämie entweder ganz aus (0,16 % nach 60 Minuten) oder sie war jedenfalls gering (0,16 % bis 0,21 % nach 60 Minuten, 0,23 % nach 90 Minuten). Durchschneidung der Lebernerven machte auch Curare unwirksam.

Während der Strychninkrämpfe fand Reasch²⁾ eine Steigerung des Blutzuckers beim Hund von 0,26 % bis zu 0,4 %.

Hyperglykämie bei Erstickung durch Luftmangel wies zuerst Dastre³⁾ nach; seine Werte vor und nach der Erstickung waren 0,10 % bzw. 0,35 %; 0,15 % bzw. 0,33 % und 0,40 %; 0,13 % bzw. 0,23 %; 0,11 % bzw. 0,21 %; 0,13 % bzw. 0,23 %. Underhill (l. c.) fand in 3 Versuchen 0,13 % bzw. 0,21 %; 0,11 % bzw. 0,38 %; 0,19 % bzw. 0,42 %. Diese Werte stimmen sowohl mit Dastres Befunden als auch mit den Ergebnissen bei Curarevergiftung überein.

Rüschhaupt gibt für Azeton folgende Werte an: 0,35 %, 0,79 %, 0,29 % und 0,21 %; gewöhnlich trat auch Glykosurie auf, sie konnte aber trotz Hyperglykämie auch fehlen.

Bei Chloroformvergiftung fand Heinsberg⁴⁾ 0,3 % bis 0,6 % Blutzucker; Seelig (l. c.) beobachtete bei Äthernarkose wesentlich geringere Werte, so in einem Versuch vor der Narkose 0,10 %, nach einstündiger Äthernarkose 0,22 %, in einem anderen Versuch mit 8 % Harnzucker 0,10 % bzw. 0,16 %. Nach Seelig bewirkt Äther eine abnorme Durchlässigkeit der Niere für Zucker und die Hyperglykämie wäre also eine Nebenerscheinung. Diese Folgerung ist augenscheinlich falsch, denn man hat nicht den geringsten Grund anzunehmen, dass Äther eine von den übrigen Narkotika verschiedene Wirkung ausüben soll. Seeligs Blutzuckerbestimmungen sind demnach wohl unrichtig und erneute Untersuchungen bleiben wünschenswert. Underhill hat beim Hund nach Äther nur eine ganz geringe Steigerung des Blutzuckers (0,16 % bis 0,18 %) ohne Glykosurie beobachtet. Chloroformnarkose soll nach Schur und Wiesel⁵⁾ Schwund der Chromophilie veranlassen, was Borberg (l. c.) für protrahierte Narkosen bestätigt hat.

¹⁾ Seegen, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1886. S. 276. Zit. nach Lépine.

²⁾ Reasch, Biochem. Zeitschr. 33. 436. 1911.

³⁾ Dastre, C. r. de l'acad. des scienc. 89. 669. 1879.

⁴⁾ Heinsberg, Dissertat. Würzburg 1895.

⁵⁾ Schur und Wiesel, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 8. 1908.

Für Piperidin wies Underhill eine recht bedeutende Hyperglykämie nach: 0,15 % bzw. 0,24 %; 0,18 % bzw. 0,32 %; 0,27 % bzw. 0,42 %.

Luzatto¹⁾ untersuchte das Blutserum vor und nach Morphinintoxikation und fand 0,02 % bzw. 0,25 % Blutzucker. Die absoluten Werte besagen nichts, da hier augenscheinlich eine Glykolyse stattgefunden hat. (Das Blut hatte längere Zeit gestanden.) Doch ist ersichtlich, dass Hyperglykämie aufgetreten ist. Beim Morphin ist es fraglich, ob Glykose oder hauptsächlich Morphinglykuronsäure gebildet und ausgeschieden wird. Nach Luzatto ist aber die reduzierende Substanz gärungsfähig und folglich mit Zucker identisch.

6. Koffein-(Diuretin-)Hyperglykämie.

In seiner bekannten Klassifikation der Glykosurien stellt Pollak unter den Glykosurien infolge Hyperglykämie als Formen, die durch zentrale Sympathikusreizung bedingt sind, nebeneinander: Koffein, Strychnin, sensible Nervenreizung (darunter Piquêre) und Asphyxie. Von diesen sollen Koffein und Strychnin direkt oder indirekt das medulläre Zentrum erregen, die Asphyxie soll aber sowohl zentrale wie periphere Sympathikuserregung bewirken. Ich habe demgegenüber mit Starkenstein die Asphyxie als ein ausschliesslich zentrales Erregungsmittel angesehen und habe ferner die Strychninwirkung — das nur sehr unvollständig untersucht ist — unter die Asphyxien eingesetzt, obwohl schliesslich Pollaks Auffassung ebenso einleuchtend ist. Die Koffeingruppe bleibt sonach übrig, welche jedenfalls nicht Asphyxie bewirkt, anderseits aber unzweifelhaft eine Adrenalinsekretion bedingt, die dann für die Hyperglykämie verantwortlich ist. Das ist von Pollak (l. c.) bewiesen, der nach Splanchnicotomie das Koffein wirkungslos fand und Nishi²⁾ zeigte weiter, dass die Diuretinhyperglykämie nach beiderseitiger Splanchnicotomie, beiderseitiger Nebennierenexstirpation und völliger Entnervung der Nebennieren ausbleibt. Sogar die linksseitige Splanchnicotomie war hierzu genügend, nicht aber die rechtsseitige. Anderseits hat Miculicich³⁾ gefunden, dass die Diuretinglykosurie von Hirudin, welches die Adrenalinglykosurie hemmt, unbeeinflusst bleibt. Dagegen war die Hemmungswirkung des Ergotoxins die gleiche sowohl gegen Diuretin wie gegen Adrenalin.

Die Koffeinglykosurie ist von Jacobj⁴⁾ entdeckt worden, der sie als einen Nierendabetes (vermehrte Durchlässigkeit der Niere für Zucker) definierte; wegen Mangel an Blutzuckeruntersuchungen waren jedoch diese Folgerungen verfrüht. Auch die von Richter⁵⁾ angestellten Versuche mit Diuretin

¹⁾ Luzatto, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **52**. 95. 1905.

²⁾ Nishi, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **61**. 401. 1909.

³⁾ Miculicich, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **69**. 128. 1912.

⁴⁾ Jacobj, Ebenda. **35**. 213.

⁵⁾ Richter, Zeitschr. f. klin. Med. **35**. 463. 1898.

zeigten eine gewisse Steigerung des Blutzuckers (0,12% auf 0,20%; 0,13% auf 0,22%). Rose¹⁾ unternahm systematische Untersuchungen hierüber, bei denen die zeitlichen Verhältnisse besonders berücksichtigt wurden. Sie sind sehr sorgfältig ausgeführt, z. B. wurde die Bedeutung des Aderlasses entsprechend gewürdigt. Schon nach 12 Minuten wurde eine Steigerung des Blutzuckers auf 0,21% gefunden, nach 15 Minuten auf 0,29% (intravenöse Injektion von 0,5 g Diuretin). Im übrigen waren die absoluten Werte recht schwankend, von 0,19% bis 0,33% im Maximum. Die Hyperglykämie dauerte über 2 Stunden. Nishi hat Werte von 0,21% bis 0,47% angegeben, die Blutentnahme erfolgte 40 bis 95 Minuten nach der Injektion von 2 g Diuretin. Nach Splanchnicotomie waren die entsprechenden Werte 0,075% bis 0,149%, im Mittel von 7 Versuchen ergab sich 0,129%; die Splanchnicotomie an sich war indifferent. Gegen die Beweiskraft dieser und ähnlicher Versuche ist der Einwand zu erheben, dass man die Beobachtungen recht kurze Zeit nach der Splanchnicotomie usw. angestellt hat. Gewöhnlich vergingen nur 2—3 Tage, und bei Nishi nur einmal 10 Tage, zwischen Operation und Versuch.

Vergleicht man die Blutzuckerwerte nach Diuretininjektion und bei Asphyxie, so findet man die Übereinstimmung, dass stets die Hyperglykämie sehr schnell einsetzt. Das ist auch für die übrigen Adrenalinämien nachgewiesen worden und ist also für sie charakteristisch. Die absolute Höhe der Hyperglykämie ist bei Diuretin durchschnittlich etwas geringer als bei Asphyxie, was wohl mit der Diurese zusammenhängt.

7. Sonstige Formen der Adrenalinhyperglykämie²⁾.

In der oben erwähnten Abhandlung von Rose findet man die Besprechung verschiedener Eingriffe, die zur Hyperglykämie führen können, von denen aber freilich noch fraglich ist, ob sie sämtlich von einer Adrenalinsekretion abhängig sind. Da aber sonst so gut wie alle experimentelle Hyperglykämien (mit Ausnahme der Aderlasshyperglykämie und denjenigen nach einigen später zu besprechenden Giften, sowie von Pankreasdiabetes) von Adrenalin abhängig sind, so darf man sie um der Analogie willen bis auf weiteres hier einreihen. Ausserdem sprechen auch einige tatsächlichen Gründe dafür.

a) Unterbindung der Uretheren führte nach einer Stunde zu einer schwachen Hyperglykämie (0,18% und 0,22% Blutzucker gegen 0,11% und 0,10% zuvor). Wurden sie extraperitoneal von hinten unterbunden, so blieb die Hyperglykämie aus. Borberg (l. c.) fand einige Tage nach der Unterbindung Schwund der chromophilen Substanz; nach Splanchnicotomie war keine Veränderung nachweisbar.

¹⁾ Rose, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 50. 15. 1903.

²⁾ Nach Underhill (Journ. of biol. chem. 1. 115. 1905/1906) tritt nach Pinseln der Pankreasdrüse mit Nikotin, Pyridin, Coniin und Piperidin Hyperglykämie ein; Pyrrol und Athylchlorid sind unwirksam. Dass hier das Adrenalin mit im Spiele ist, dürfte zweifelhaft sein.

b) Die extraperitoneale Unterbindung der Nierengefäße bringt eine starke Hyperglykämie (0,22 % bis 0,37 %) mit sich, die jedoch nicht immer eintritt; von 13 Versuchen fehlte sie in fünf. Unterbindung der Arteria und Vena femoralis war erfolglos; auch bei der getrennten Unterbindung der Nierenarterien war der Blutzuckergehalt normal (0,11 % bis 0,17 %), bei der Unterbindung der Nierenvenen aber stark erhöht (0,29 % bis 0,40 %). Zuelzer (l. c.) fand übereinstimmend hiermit, dass die Unterbindung der Vena cava unterhalb der Nebennieren Glykosurie zur Folge hatte, während die Unterbindung oberhalb derselben wirkungslos war. Dieses Verhalten spricht sehr für die Mitwirkung des Adrenalins bei diesen Hyperglykämieformen.

c) Doppelseitige extraperitoneale Nierenexstirpation bewirkte ebenfalls Hyperglykämie (0,23 % bis 0,30 %). Neubauer¹⁾ fand nach Nierenexstirpation keine Hyperglykämie. Borberg (l. c.) wies ein Verschwinden der chromophilen Substanz nach.

d) Die Eröffnung der Bauchhöhle bewirkte an sich eine nicht unbeträchtliche Steigerung des Blutzuckers. Im Durchschnitt von 9 Versuchen war der Gehalt vorher 0,10 %, 15 Min. bis 3½ Stunden nach der Laparotomie aber 0,19 %. Zweifellos ist die Abkühlung des Darmes für die Steigerung verantwortlich; die Operation an sich ist nicht die Ursache. Amputation einer Hinterpfote führte nur eine ganz unbedeutende Vermehrung des Blutzuckers herbei.

C. Hyperglykämie ohne Mitwirkung einer vermehrten Adrenalinsekretion bzw. ohne Mitwirkung des Adrenalins überhaupt.

1. Hyperglykämie nach Aderlass.

Die Zunahme des Blutzuckers nach Aderlass wurde zuerst von Cl. Bernard²⁾ beim Kaninchen beobachtet; beim Hunde tritt diese Hyperglykämie weniger hervor. Edel³⁾, Schenck⁴⁾, Lewandowski⁵⁾, Rose⁶⁾, Andersson⁷⁾ und Erlandsen⁸⁾ bestätigten später Cl. Bernards Beobachtung. Die Untersuchungen erwiesen einen gesetzmässigen Verlauf der Hyperglykämie beim Kaninchen. Sofort nach dem Aderlass steigt der Blutzuckergehalt sehr rasch in die Höhe und erreicht nach 15—30 Minuten ein

¹⁾ Neubauer, *Biochem. Zeitschr.* **25**. 284. 1910.

²⁾ Cl. Bernard, *Leçons sur le Diabète*. S. 210.

³⁾ Edel, *Dissertation*. Würzburg. 1894.

⁴⁾ Schenck, *Pflügers Arch.* **67**. 553. 1894.

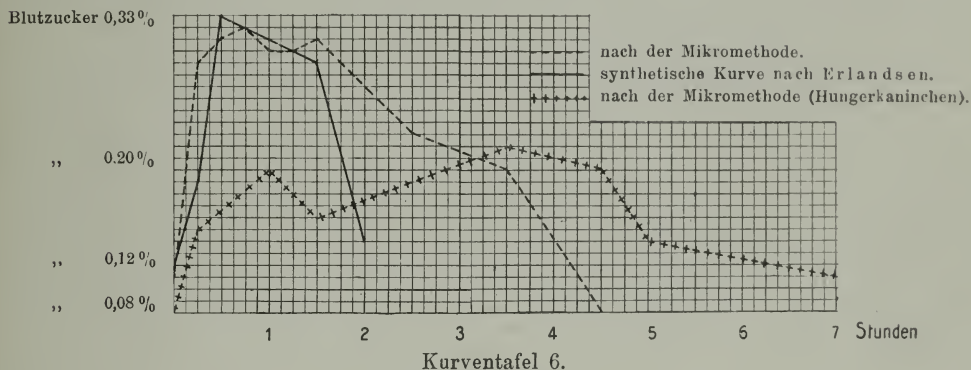
⁵⁾ Lewandowski, *Du Bois Reymonds Arch.* 1901. 365.

⁶⁾ Rose, *Arch. f. experim. Path. u. Pharm.* **50**. 15. 1903.

⁷⁾ Andersson, *Biochem. Zeitschr.* **12**. 1. 1908.

⁸⁾ Erlandsen, *Biochem. Zeitschr.* **23**. 329. 1910.

Maximum, bei diesem bleibt er etwa eine Stunde stehen oder sinkt jedenfalls während dieser Zeit nur unbedeutend, um dann nach etwa zwei Stunden wieder rascher zu dem ursprünglichen Wert abzufallen. Diese Ergebnisse sind selbstverständlich an verschiedenen Versuchstieren gewonnen, die zu verschiedener Zeit nach dem Aderlass untersucht wurden; Erlandsen vereinigte sie zu einer fortlaufenden Kurve. Ein Vergleich mit den Befunden, die nach der Mikromethode bei einem Kaninchen von mir gewonnen wurden, dürfte interessieren. Sie sind in Kurventafel 6 graphisch dargestellt und können bequem mit der gleichfalls eingezeichneten Kurve Erlandsens verglichen werden. Ohne weiteres ersieht man, dass die Ergebnisse nach der Mikromethode sehr gut mit den früheren Befunden an verschiedenen Tieren übereinstimmen; die Tatsache, dass der Blutzuckerwert in meinem Versuch etwas langsamer zurückgeht, bedeutet selbstverständlich keinen Unterschied. Rose (l. c.) fand die Hyperglykämie sogar noch nach 3 Stunden.



Die Hyperglykämie nach Aderlass setzt sehr rasch ein; Andersson und Erlandsen fanden schon nach 5 Minuten eine Steigerung des Blutzuckerwertes um 20—60 % und in einem Versuch war schon nach 1 Minute der Blutzuckerwert von 0,11 % auf 0,17 % gestiegen. Es findet demnach augenblicklich eine intensive Zuckerbildung statt. Wie gewöhnlich hat man vor allem an eine Zuckerbildung in der Leber zu denken, aber merkwürdigerweise sind nur äusserst wenig Untersuchungen hierüber mitgeteilt worden. Schenck (l. c.) fand bei Hunger-Kaninchen die Hyperglykämie sehr gering und zuweilen sogar bei einem zweiten Aderlass geringer als bei dem ersten. Quinquaud¹⁾ konnte die Aderlass-Hyperglykämie beim Hunde auch nach Hunger beobachten; sie ist geringer als beim guternährten Tiere. In einem eigenen Versuch am Kaninchen (6 Tage Hunger) war die Hyperglykämie gleichfalls noch zu finden, doch war sie viel unbedeutender als sonst (vgl. Kurventafel 6). Bemerkenswert war in diesem Falle, dass die Hyperglykämie langsamer anstieg, aber bedeutend länger andauerte. Es scheint, als ob die

¹⁾ Quinquaud, C. r. soc. biol. 1889. S. 286.

Kurve zwei Gipfel besäße. Der erste, recht schnell eintretende entspricht wohl der Zuckerbildung in der Leber. Wenn diese zu sinken anfängt, setzt die Zuckerproduktion der anderen Kohlenhydratdepots ein, und diese fängt nicht nur langsamer an, sondern hört auch etwas langsamer auf (vgl. die Kurve). Selbstverständlich kann ein einziger Versuch hierüber nichts entscheidendes beibringen, doch dürfte er zu weiteren Untersuchungen einladen, die vielleicht von grundlegender Bedeutung für das Studium der bisher nur allzu wenig berücksichtigten „übrigen“ Zuckerquellen sein können. Nach dem bis jetzt vorliegenden Tatsachenmaterial kommen in erster Linie das Leberglykogen, in zweiter die übrigen Zuckerdepots in Betracht. Nach Schenck (l. c.) bleibt anderseits die Hyperglykämie aus, wenn die Leber durch Unterbindung ihrer Gefäße ausgeschaltet worden ist.

Beim Hund tritt die Wirkung des Aderlasses, wie bemerkt, viel weniger hervor, doch zeigt sich auch bei ihm eine geringe Steigerung. Als Beispiel seien einige neuere Versuche von Rinderspacher¹⁾ angeführt.

Versuchsnummer	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6
Blutzuckerkonz. d. 1. Aderlasses	0,10 %	0,07 %	0,10 %	0,09 %	0,10 %	0,10 %
Zeit zwischen 1. u. 2. Aderlasse	15 Min.	20 Min.	40 Min.	30 Min.	45 Min.	30 Min.
Blutzuckerkonz. d. 2. Aderlasses	0,12 %	0,083 %	0,11 %	0,11 %	0,11 %	0,15 %
Zeit zwischen 2. u. 3. Aderlasse	—	—	—	40 Min.	60 Min.	30 Min.
Blutzuckerkonz. d. 3. Aderlasses	—	—	—	0,10 %	0,15 %	0,13 %

Der Mechanismus der Aderlasshyperglykämie ist völlig unbekannt.

Aus Nishis²⁾ Untersuchungen geht hervor, dass die Hyperglykämie nach doppelseitiger Splanchnicotomie bzw. doppelseitiger Nebennierenexstirpation ebenso wie auch sonst eintritt. In dieser Beziehung nimmt diese Hyperglykämie eine Sonderstellung ein, deren Berücksichtigung um so wichtiger ist als die meisten übrigen Hyperglykämien von dem sympathischen Nervensystem abhängig sind oder jedenfalls doch so erklärt werden. Borberg (l. c.) fand nach Aderlass die Nebennieren völlig normal. Man muss also mit Nishi annehmen, dass die Blutentziehung eine direkte Wirkung auf die zuckerbildenden Funktionen der Leber und andere Organe ausübt. Nach den Untersuchungen von Andersson u. a. ist diese Wirkung von dem absoluten Blutverlust unabhängig; kleine Aderlässe wirken ebenso wie grosse. Die Aderlasshyperglykämie besitzt weiter aus dem Gesichtspunkt Interesse, dass sie nicht mit Glykosurie verbunden zu sein braucht. Nach einigen Verfassern

²⁾ Rinderspacher, Biochem. Zeitschr. **27**. 61. 1910.

³⁾ Nishi, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **61**. 186. 1909.

wie z. B. Cl. Bernard wird zwar Zucker ausgeschieden, Lewandowski (l. c.) aber gibt an, dass keine Glykosurie beobachtet wird, selbst wenn der Blutzuckerwert bis über 0,3 % ansteigt, eine Beobachtung, die von mir und meinen Schülern in zahlreichen Versuchen bestätigt wurde.

2. Hyperglykämie bei Vergiftungen ohne Mitwirkung von Adrenalin.

Diese Gruppe umfasst Vergiftungen mit Uransalzen, Chromaten, Sublimat und Kantharidin. Die Hyperglykämie ist kein regelmässiger Befund, und die Glykosurie ist unabhängig von einer Hyperglykämie. Alle in diesem Sinne wirkenden Stoffe sind Nierengifte, jedoch ist die zur Albuminurie führende Schädigung nicht für die Zuckerausscheidung verantwortlich, da dieselbe vor der Albuminurie und sogar ohne dieselbe auftreten kann. Andererseits bleibt die Zuckerausscheidung — sogar die nach Phloridzin — bei schweren Schädigungen der Niere (Kantharidinvergiftung) aus. Dass die Glykosurie von Adrenalin unabhängig ist, hat Pollak¹⁾ für die Uransalze erwiesen, als er die Uranglykosurie auch nach Splanchnicotomie auftreten sah. Dagegen ist das Wesen der Hyperglykämie noch unklar, und die Möglichkeit scheint nicht ausgeschlossen, dass hierfür Adrenalin verantwortlich ist. In diesem Falle wären diese Hyperglykämien unrichtig einge-
reicht. Borberg (l. c.) hat nämlich beobachtet, dass bei subkutaner Intoxikation mit sämtlichen Nierengiften ähnliche Veränderungen der Nebennieren eintreten wie nach Nierenexstirpation; diese aber führt wahrscheinlich durch Vergiftung mit Harnbestandteilen zu Hyperglykämie. Es wäre also denkbar, dass die Nephritis die Hyperglykämie sekundär durch Retention von Harnbestandteilen, z. B. bei der Uranvergiftung, bewirken könnte. Hiermit stimmt gut überein, dass Lépine²⁾ in den ersten 24 Stunden nach der Uranvergiftung Hypoglykämie, später aber Hyperglykämie beobachtet hat.

1. Die Uranglykosurie wurde von Leconte entdeckt. Seine Versuche zeigen, dass die Zuckerausscheidung ohne Hyperglykämie stattfinden kann. Pollak (l. c.) erzielte nach Vergiftung mit Kantharidin, Adrenalin bzw. Diuretin, wobei schliesslich die Nieren zuckerdicht wurden (Nephritis), durch Uranyl-nitrat noch Glykosurie. Das Wesentliche der Uranglykosurie ist nach Pollak die vermehrte Durchlässigkeit der Niere für den Blutzucker. Der Blutzucker-
gehalt war in Pollaks Versuchen von 0,11 % auf 0,25 % gestiegen. Fleckseder³⁾ fand nach Uranvergiftung durchschnittlich 0,2 % Blutzucker und zwar auch nach Nierenexstirpation; Orkin⁴⁾ fand etwas weniger (0,15 %—0,20 %).

¹⁾ Pollak, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **64**. 415. 1911.

²⁾ Lépine, Le Diabète. S. 286.

³⁾ Fleckseder, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **56**. 53. 1906.

⁴⁾ Orkin, Zeitschr. f. klin. Med. **74**. 433. 1912.

2. Die Glykosurie nach Chromatvergiftung ist nach Kossa¹⁾ nicht von Hyperglykämie begleitet, Pollak²⁾ dagegen beobachtete recht bedeutende Steigerungen des Blutzuckerwertes (0,09 %—0,24 %; 0,11 %—0,26 %). Die Glykosurie ist inkonstant; in Pollaks zweitem Versuch kam es, ungeachtet der Hyperglykämie, nicht zu Glykosurie, was auch zugunsten einer Bedeutung der Nephritis für das Zustandekommen der Blutzuckerzunahme sprechen kann. Die Nieren waren sogar zucker dicht geworden.

3. Bei Sublimatvergiftung vermisste Graf die Hyperglykämie, Richter³⁾ hingegen nahm Vermehrung des Blutzuckers auf das Doppelte wahr.

4. Bei Kantharidin soll nach Richter Hyperglykämie vorkommen; seine Werte zeigen aber mit einer Ausnahme, in welcher 0,24 % Blutzucker gefunden wurde, keine oder nur sehr geringe Steigerungen (0,10 %—0,14 %).

5. In die gleiche Kategorie wie die genannten Gifte gehört — entgegen Pollaks Auffassung — zweifellos das Phloridzin, das bekanntlich durch Erregung der Niere ohne Steigerung des Blutzuckerwertes eine starke Zuckerausscheidung veranlasst. Während Phloridzin im allgemeinen eher Hypoglykämie hervorruft, so fehlen doch auch nicht Angaben über Hyperglykämie nach Phloridzinvergiftung. Coolen⁴⁾ hat Zunahme des Blutzuckers auf 0,16 % bis 0,25 % gefunden und bestreitet aus diesem Grunde die renale Herkunft des Phloridzindiabetes und Biedl und Kolisch⁵⁾ konnten ebenfalls kurz nach Beginn der Glykosurie eine deutliche Erhöhung des Blutzuckers nachweisen. Auch Pavy⁶⁾ fand bei Untersuchung des hydrolysierten Alkoholextraktes aus dem Blute Vermehrung bis auf das Doppelte. Dagegen konnten auch zahlreiche Forscher die ursprüngliche Angabe v. Mehrings bestätigen, derzufolge keine Hyperglykämie auftritt. Reihenuntersuchungen mittelst der Mikromethode ergaben gleichfalls keine Zunahme des Blutzuckers. (Bang.)

Wenn trotz der reichlichen Zuckerausscheidung der Blutzuckerwert unverändert bleibt, so muss eine vermehrte Zuckerproduktion der Zuckerdepots vorliegen; doch ist es unwahrscheinlich, dass das Phloridzin selbst eine solche direkte Anregung der Zuckerproduktion bewirkt. Minkowski⁷⁾ und Frank und Isaak⁸⁾ fanden nach doppelseitiger Nierenexstirpation keine Veränderung des Blutzuckers bei Phloridzinvergiftung: ein recht frappantes Ergebnis, da doch die Nierenexstirpation an sich schon zur Hyperglykämie führt. Dieser Versuch lehrt, dass die Niere den Reiz zur Zuckerproduktion auslöst;

¹⁾ Kossa, Pflügers Arch. 88. 631. 1902.

²⁾ Pollak, Arch. f. experim. Path. und Pharm. 61.

³⁾ Richter, Deutsch. med. Wochenschr. 1899. S. 841.

⁴⁾ Coolen, Arch. internat. d. Pharmakodynamie 1. 267. 1894.

⁵⁾ Biedl und Kolisch, Verh. d. 18. Kongress f. inn. Med. S. 573. 1900.

⁶⁾ Pavy, Journ. of Physiol. 20. 19. 1896.

⁷⁾ Minkowski, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 29.

⁸⁾ Frank und Isaak, Ebenda. 64. 274. 1911.

und die Nebennieren sind jedenfalls indifferent, da Mc. Guigan (l. c.) Phloridzinglykosurie trotz Nebennierenexstirpation erzielen konnte. Ebenso ist Durchschneidung der Splanchnici indifferent (Bang). Die Zuckerausscheidung nach Phloridzin nimmt auch nach der Leberexstirpation ihren Fortgang (v. Mehring u. a.), und Frank und Isaak sahen — in Übereinstimmung hiermit — nach Phosphorvergiftung Phloridzinglykosurie auftreten; der Zucker kann also auch anderen Quellen als der Leber entstammen. In dieser Beziehung sind die Befunde von Frank und Isaak bemerkenswert, denen zufolge bei Hungertieren der Blutzuckerwert nach Phloridzin ganz erheblich abnimmt, die Zuckerausscheidung aber trotzdem unbehindert weitergeht. Wenn die Leber kein Glykogen enthält, tritt also Hypoglykämie ein und das beweist, dass sonst das Leberglykogen mobilisiert wird. Wichtig ist, dass die Niere auch bei Hypoglykämie Zucker ausscheidet; bei Hyperglykämie kann diese Tätigkeit der Niere die vermehrte Zuckerproduktion überwinden. Erlandsen (l. c.) fand z. B. bei Phloridzinvergiftung nach Aderlass keine Hyperglykämie. Bang, Ljungdahl und Böhm (l. c.) fanden nach Phloridzingabe die Menge des Blutzuckers nicht in dem Masse erhöht, wie durch die Piqûre allein. Beim pankreasdiabetischen Hund mit 0,45 % Blutzucker fand Hedon¹⁾ in drei aufeinander folgenden Stunden nach Eingabe von 5 g Phloridzin 0,34 %, 0,18 % und 0,15 % Blutzucker, während der Harnzucker auf 10 % stieg. Reasch²⁾ stellte bei einem teilweise pankreaslosen Hund im Blut einen Zuckergehalt von 0,28 % fest. Nach Eingabe von 2 g Phloridzin sank der Blutzucker auf 0,08 %.

3. Die Bedeutung der Thyreoidea und der Hypophysis cerebri für den Blutzucker.

Abgesehen davon, dass die Funktion der Thyreoidea und der Hypophyse beim Zuckerstoffwechsel überhaupt noch nicht vollständig aufgeklärt ist, ist ausserdem das Verhalten des Blutzuckers bei der experimentellen Bearbeitung noch gar nicht mitberücksichtigt worden. Demnach brauchen die einschlägigen Arbeiten, die ausschliesslich nur die Glykosurie betreffen, hier nur kurz berührt zu werden. Darreichung von Thyreoideatabletten und Hypophysis cerebri siccum führt oft zur Glykosurie, doch tritt sie nicht konstant auf, und umgekehrt zeigt sich zuweilen Glykosurie nach Thyreoideaexstirpation.

Sehr bemerkenswert ist die von Eppinger, Falta und Rüdinger³⁾ zuerst nachgewiesene Wechselwirkung zwischen Thyreoidea und Nebenniere. Falta, Newburgh und Nobel⁴⁾ zeigten, dass die Glykosurie nach Darreichung von Thyreoidea nicht mit der Adrenalinglykosurie parallel verläuft.

¹⁾ Hedon, C. r. soc. biol. 49, 60. 1897.

²⁾ Reasch, Biochem. Zeitschr. 33. 436. 1911.

³⁾ Eppinger, Falta und Rüdinger, Zeitschr. f. klin. Med. 66. 1. 1908. 67. 380. 1909.

⁴⁾ Falta, Newburgh und Nobel, Ebenda. 72. 97. 1911.

Nach Thyreoideaexstirpation bedingt Adrenalininjektion keine Zuckerausscheidung; und wo nach Thyreoideaexstirpation Adrenalin unwirksam ist, können Adrenalin und Thyreoideasubstanz zusammen Zuckerausscheidung bewirken. Nach Pick und Pineles¹⁾ kann bei Kaninchen allerdings die Thyreoideaexstirpation nicht die Adrenalinglykosurie verhindern, wohl aber bei jungen Ziegen. Thyreoideasubstanz dürfte an sich keine vermehrte Adrenalinabsonderung verursachen; Adrenalinbestimmungen im Blute haben wenigstens kein unzweideutiges Ergebnis geliefert. Ferner fand Borberg (l. c.) weder bei Hyper- noch bei Athyreoidie irgendwelche Veränderungen der Nebennieren.

Dagegen hat man mit gutem Grunde die Hypothese aufgestellt, dass Thyreoidea- und Hypophysesubstanz eine Sensibilisierung bestimmter Sympathikuskomplexe für das im Blute physiologisch vorhandene Adrenalin verursacht. Eine gute Übersicht über die Tatsachen, die für eine solche Auffassung sprechen, findet man bei Gottlieb²⁾, wo auch die Literatur aufgezählt ist.

4. Hyperglykämie bei Pankreasdiabetes.

Schon in ihrer ersten Mitteilung über den Pankreasdiabetes teilen v. Mehring und Minkowski³⁾ mit, dass mit ihm eine ausgesprochene Hyperglykämie einhergeht. Bei einem Hunde wurde 6 Tage nach der Pankreasexstirpation 0,3 % Blutzucker neben 7 % Harnzucker gefunden; bei einem anderen Hund 27 Tage nach der Exstirpation 0,46 % Blutzucker. In den folgenden Abhandlungen von Minkowski⁴⁾ findet man 0,3 %—0,5 % als die gewöhnlichen Blutzuckerwerte angegeben; bei reichlicher Kohlenhydratfütterung stieg der Blutzucker bis auf 0,8 %. Nach Hedon⁵⁾ besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen Blut- und Harnzuckergehalt, wie die folgende Tabelle lehrt.

Blutzuckergehalt %	Harnzuckergehalt %
0,39	4
0,33	4,3
0,28	6,2
0,44	6,2
0,31	6,2
0,42	7,1
0,57	8,6
0,42	8,7
0,35	9,0

¹⁾ Pick und Pineles, Biochem. Zeitschr. 12. 473. 1908.

²⁾ Gottlieb, Deutsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 47.

³⁾ v. Mehring und Minkowski, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 26.

⁴⁾ Minkowski, Ebenda. 31. 85. 1893

⁵⁾ Hedon, Dictionnaire de Physiol. 4. 825. 1900.

Leider sind die absoluten Harnzuckerwerte nicht angegeben.

Lépine¹⁾ fand schon 5 Stunden nach der Exstirpation eine Hyperglykämie von 0,20 %; nach 24 Stunden wurde gefunden: bei 6 Hunden 0,4 %—0,5 %, bei 11 Hunden 0,30 %—0,39 % und bei 5 Hunden 0,26 %—0,29 %. Auch in den weiterfolgenden Stunden zeigt sich immer noch eine grössere oder geringere Zunahme, so dass das Maximum recht spät eintritt. Die absolute Höhe desselben bleibt gewöhnlich unter 0,6 %—0,7 %; sie liegt durchschnittlich bei 0,5 %; der höchste Wert war 0,9 %. Underhill²⁾ konnte schon einige Minuten nach der Pankreasexstirpation eine beträchtliche Erhöhung des Blutzuckergehaltes konstatieren (0,14 %—0,25 %; 0,15 %—0,20 %; 0,13 %—0,15 %).

Bei unvollständiger Pankreasexstirpation fand Hedon (l. c.) 0,15 % Blutzucker und Zuckerausscheidung im Harn; von anderer Seite wurde hingegen 0,24 % Blutzucker ohne Glykosurie beobachtet.

Minkowski (l. c.) konnte bei Vögeln (Enten) nach Pankreasexstirpation keine Glykosurie erzielen und Kausch³⁾ zeigte, dass eine erhebliche Hyperglykämie — 0,5 % und darüber — ohne Glykosurie auftritt. Beim Frosch fand ich nach Pankreasexstirpation etwa 100 % Vermehrung des Blutzuckers.

Wenn mit zunehmendem Marasmus oder starker Sepsis die Glykosurie beim Hund erlischt, kann auch der Blutzucker wieder zur Norm herabgehen (Hedon⁴⁾).

Angesichts der dominierenden Stellung, die die Pankreasdrüse in der Lehre vom Kohlenhydratstoffwechsel einnimmt, ist es leicht verständlich, dass man sich bemüht hat über etwaige Beziehungen der innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas und der Nebenniere Aufklärung zu erlangen. Herter und Wakemann (l. c.) stellten die Hypothese auf, dass die glykosurische Wirkung des Adrenalins durch Reizwirkung auf die Pankreasdrüse zustande kommt. Diese Auffassung wird aber durch die Beobachtung widerlegt, dass eine Adrenalininjektion beim pankreasdiabetischen Hunde die Glykosurie vermehrt. Viel einleuchtender ist Zuelzers Ansicht, nach der Pankreas und Nebenniere Antagonisten wären und das innere Sekret des Pankreas das abgesonderte Adrenalin entgifte. Der Pankreasdiabetes sei demnach ein negativer Pankreasdiabetes und ein positiver Adrenalindiabetes. Diese Auffassung findet eine Stütze in der Beobachtung Zuelzers, dass Pankreassaft bzw.-Extrakt das Adrenalin in vitro zerstört. Injiziert man eine Mischung beider, so bleibt die Glykosurie aus, eine Beobachtung, die vielfach bestätigt ist. Indessen verliert diese Wahrnehmung an Beweiskraft, seit v. Fürth und Schwarz⁵⁾ gezeigt haben, dass die Adrenalinglykosurie auch durch

¹⁾ Lépine, C. r. de l'acad. d. scienc. 121. 6. Okt. 1895.

²⁾ Underhill, Journ. of biol. chemistry 1. 115. 1905—06.

³⁾ Kausch, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 39. 219. 1897.

⁴⁾ Hedon, Arch. méd. expérim. S. 536. 1891.

⁵⁾ v. Fürth und Schwarz, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 31. 113. 1911.

Terpentinöl oder Aleuronat gehemmt werden kann. Vermutlich bedingt die Injektion von Pankreasextrakt gewisse Schädigungen, die die Zuckerausscheidung verhindern können. v. Fürth und Schwarz haben es wahrscheinlich gemacht, dass der Blutzuckergehalt nicht sinkt; doch vergleiche man hierzu auch meine Versuche über intravenöse Adrenalininjektion und die durch sie bedingte Verhinderung der Hyperglykämie nach subkutaner Injektion von Adrenalin (S. 92). Weiter hat Farini¹⁾ gezeigt, dass die tödliche Wirkung von grossen Adrenalindosen durch Pankreasextrakt nicht neutralisiert wird und dass ferner das Pankreasextrakt die blutdrucksteigende Wirkung des Adrenalins nicht beeinträchtigt. Schliesslich erzielte Frouin²⁾ nach Nebennierenexstirpation beim Hunde eine ebenso starke Glykosurie nach Entfernung des Pankreas wie bei intakten Nebennieren. Der Pankreasdiabetes ist also vollständig unabhängig von den Nebennieren. Dagegen ist die Leber für die Hyperglykämie nach Pankreasexstirpation wie nach Adrenalininjektion von massgebender Bedeutung. Kausch (l. c.) untersuchte an Enten und Gänsen die Schwankungen des Blutzuckers nach Pankreasexstirpation und Leberexstirpation. Im Durchschnitt von 13 Versuchen an Enten war der Blutzuckergehalt nach Pankreasexstirpation und vor der Entleberung **0,315 %**. 1 Stunde nach der Entleberung fand man 0,195 %; nach 2 Stunden 0,149 %; nach 3 Stunden 0,119 %; nach 4 Stunden 0,111 %; nach 5 Stunden 0,079 %; nach 8 Stunden 0,05 %. Gegen die Beweiskraft dieser Versuche kann man anführen, dass die Vitalität der Tiere durch die beiden grossen Operationen doch sehr beträchtlich herabgesetzt wurde, und es ist beispielsweise bekannt, dass bei Diabetes am Menschen die Glykosurie kurz vor dem Tode aufhört (vgl. auch S. 115 die Versuche Hedons am Hund). Kausch hat in einigen Versuchen nur die Lebergefässe unterbunden und dann trat die Abnahme des Blutzuckers viel weniger hervor. Doch findet man in einem Falle vor der Unterbindung 0,32 %, und 4 Stunden nach derselben 0,15 % Blutzucker angegeben; das Tier lebte 10 Stunden und war „munter“. Bei Fröschen hat Marcuse³⁾ die Notwendigkeit der Anwesenheit der Leber für das Zustandekommen des Pankreasdiabetes erwiesen, dagegen fand Hedon⁴⁾ bei entlebten Hunden den Blutzuckergehalt nach Pankreasexstirpation unverändert und dasselbe beobachtete Kaufmann⁵⁾ bei Unterbindung der Lebergefässe. Der Blutzuckergehalt war vor und nach der Exstirpation 0,22 %—0,13 %; 0,35 %—0,25 %; 0,35 %—0,27 %; 0,28 %—0,23 %; 0,30 %—0,29 %. Nach Kaufmann ist auch die Durchschneidung der Lebernerven ohne Wirkung auf die Zuckerausscheidung bei Pankreasdiabetes.

1) Farini, Malys Jahresber. 1910. S. 1230 u. 1355.

2) Frouin, Kongress f. inn. Med. S. 216. 1903.

3) Marcuse, Zeitschr. f. klin. Med. 26. 225. 1894.

4) Hedon, Arch. d. physiol. 1892, zit. nach Kausch.

5) Kaufmann, C. r. de l'acad. d. scienc. 118. 656. 1894.

Frank und Isaak¹⁾ untersuchten in drei Versuchen das Verhalten des Blutzuckers bei Hunden nach Phosphorvergiftung; der Blutzuckergehalt betrug 0,3 %, 0,12 % und 0,5 %—0,7 % (Plasmazucker). Die Folgerung der genannten Verfasser, dass ohne Leber keine Pankreasdiabetes zustande käme, ist nicht exakt bewiesen; hingegen sahen Underhill und Fine²⁾ nach Hydrazinvergiftung bei pankreaslosen Hunden Aufhören der Glykosurie und ein erhebliches Sinken des Blutzuckers (0,01 %). Hydrazin ist ein spezifisches Lebergift. Hedon³⁾ sah die Hyperglykämie (und Glykosurie) bei pankreasdiabetischen Hunden nach der Piquüre bedeutend steigen; seine Angaben wurden neuerdings vollauf durch die Feststellung bestätigt, dass Adrenalin auf der Höhe des Pankreasdiabetes sehr wirksam ist. Einige Versuche von Frank und Isaak mögen als Belege hierfür dienen. In einem derselben war der Blutzuckergehalt bei der Adrenalininjektion (6 mg) 0,24 %, nach 3 Stunden 0,37 % und nach 10 Stunden 0,55 %. Sonderbar ist aber, dass die Piquüre, die selbst bei Glykogenmangel unwirksam ist, desungeachtet bei Pankreasdiabetes, bei dem kein Leberglykogen vorkommt, eine Steigerung des Blutzuckers bewirkt. Bei pankreaslosen Hunden ruft Phloridzin eine stark vermehrte Zuckerausscheidung hervor, während der Blutzuckergehalt unverändert bleibt oder sinkt (Hedon⁴⁾). Ergotoxin lässt nach Miculicich⁵⁾ die Hyperglykämie (und Glykosurie) unbeeinflusst, während die Adrenalinhyperämie dadurch stark herabgesetzt sind.

Kapitel VIII.

Die experimentelle Hypoglykämie.

Die Bedeutung des Studiums der experimentellen Hypoglykämie besteht hauptsächlich darin, dass es wichtige Folgerungen über die Bedingungen der physiologischen und pathologischen Blutzuckerbildung erlaubt. Bereits aus der vorhergehenden Darstellung ergibt sich, dass wesentlich zwei Momente in Betracht kommen: die Leber und die Nebennieren.

1. Die Leber. Schon Bock und Hoffmann (l. c.) zeigten 1874 — allerdings mittelst unzureichender Methodik — dass der Blutzucker nach Unterbindung der Lebergefäße binnen kurzer Zeit ($\frac{3}{4}$ Stunden) verschwindet. Minkowski bestätigte diese Ergebnisse bei Versuchen an Gänsen und Seegen, Schenck, Tangl und Harley, Kaufmann, Kausch, Pavy und Siau⁶⁾

¹⁾ Frank u. Isaak, l. c.

²⁾ Underhill und Fine, Journ. of biol. chemistry 10. 211. 1911.

³⁾ Hedon, Arch. d. Physiol. 1894; zit. nach Kausch.

⁴⁾ Hedon, Dictionnaire de Physiol. 4. 825. 1900.

⁵⁾ Miculicich, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. 69. 128. 1912.

⁶⁾ Pavy und Siau, Journ. of Physiol. 29. 375. 1903. Hier ist auch die ältere Literatur angegeben.

erwiesen die Bedeutung der Leber teils durch Leberexstirpation, teils durch Unterbindung der Lebergefäße. Ihre Versuchsergebnisse stimmen gut überein. Bei Versuchen am Hund sinkt der Blutzuckerwert im Verlaufe von 1—1½ Stunden auf 0,03%—0,05%, also etwas über 50%, woraus sich folgern lässt, dass die Leber nicht allein die Muttersubstanz des Blutzuckers enthalten kann und dass wahrscheinlich auch die Muskeln als Zuckerlieferanten in Betracht kommen. Dazu kommen die oben besprochenen unbekannten Kohlenhydratdepots. Doch ist zu bedenken, dass die Verbrennung — besonders nach der Leberexstirpation — vorwiegend eben in den Muskeln vor sich geht.

Wenn also auch die Leber für den grössten Teil des Blutzuckers verantwortlich ist, so kommt anderseits dem Leberglykogen keine entscheidende Bedeutung zu, denn Hungertiere weisen nach Erschöpfung des Leberglykogens andauernd normalen Blutzuckergehalt auf. Die Leber vermag demnach auch ohne Glykogen Zucker zu bilden. Sehr wichtig ist ferner, dass nach einer so intensiven Vergiftung wie Phosphorvergiftung, bei der das Glykogen gleichfalls verschwindet, das Blut dennoch dauernd normalen Blutzuckergehalt aufweisen kann (Löwi¹). Auch werden nach Frank und Isaak (l. c.) durch phosphorvergiftete Tiere ganz erhebliche Zuckermengen nach Phloridzin ausgeschieden. Hierbei sinkt der Blutzuckergehalt bis auf 0,01% (!); gewöhnlich aber nur auf etwa 0,04%.

Dagegen bewirkt nach Underhill²) Hydrazin allein — ein elektives Lebergift — bei Hunden und Kaninchen ein bedeutendes Sinken des Blutzuckers (0,02%—0,05%) und das Leberglykogen verschwindet vollständig.

2. Die Nebennieren. Bierry und Malloizel³) berichteten wohl als die ersten über Hypoglykämie bei nebennierenlosen Hunden; ihre Werte für den Blutzuckergehalt vor und nach der Exstirpation sind 0,12%—0,08%; 0,11%—0,09%; 0,17%—0,08%. Porges⁴) fand gleichfalls beim Hunde nach Nebennierenexstirpation nur 0,06% bis 0,08% Blutzucker, während Frank und Isaak⁵) bei Kaninchen nach Nebennierenexstirpation überhaupt keine Verminderung des Blutzuckerwertes nachweisen konnten. Da nun Hunde die Nebennierenexstirpation nur kurze Zeit überleben, während Kaninchen die Operation recht gut vertragen, nehmen Frank und Isaak an, dass das Absinken des Blutzuckergehaltes lediglich eine Folge des moribunden Zustandes der Hunde ist. Schon Bock und Hoffmann hatten ja gezeigt, dass der Blutzucker kurz vor dem Tode verschwindet, ja sie hatten das gewissermassen als Anlass des Todes angesehen. Gegen diese Auffassung bemerkt Porges, dass man beim Menschen bei schweren Kachexien keine

¹) Löwi, v. Noordens Handbuch d. Path. des Stoffwechsels. 2. 727. 1907.

²) Underhill, Journ. of biol. chem. 10. 159. 1911.

³) Bierry und Malloizel, C. r. soc. biol. 65. 232. 1908.

⁴) Porges, Zeitschr. f. klin. Med. 69. 341. 1910.

⁵) Frank und Isaak, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 7. 326. 1909.

Hypoglykämie, dagegen eher Hyperglykämie findet. Diese Verhältnisse beim Menschen lassen sich aber nicht ohne weiteres auf Hunde übertragen. Es ist wichtig, dass man bei Morbus Addisonii Hypoglykämie nachgewiesen hat. Porges hat in drei Fällen 0,05 %, 0,03 % und 0,07 % Blutzucker gefunden, Bernstein¹⁾ in 4 Fällen 0,05 %, 0,08 %, 0,05 % und 0,04 %. Diese Bestimmungen zeigen, dass man bei Morbus Addisonii Hypoglykämie finden kann. Es kommen aber auch normale Blutzuckergehalte vor, denn Schirokauer²⁾ hat anderseits bei Morbus Addisonii 0,07 %—0,08 % Blutzucker beobachtet, also physiologische Werte.

Unter diesen Umständen, d. h. wenn der Blutzuckergehalt nach Nebennierenexstirpation bzw. bei Morbus Addisonii entweder unverändert bleibt oder jedenfalls unverändert bleiben kann, ist die bestechende Folgerung, dass die Nebennieren die Blutzuckersekretion veranlassen und regulieren, noch unbewiesen, und man muss sich nach anderem Beweismaterial umsehen. Man hätte dann mit Porges an einen Ersatz der Nebennieren durch das chromophile Gewebe des Sympathikus (Paraganglien) zu denken, wodurch sowohl die Toleranz der Kaninchen wie die unveränderte Persistenz des Blutzuckers erklärlich würde. Weiter ist daran zu erinnern, dass der Blutzucker auch nach Leberexstirpation nicht völlig verschwindet, obwohl er teilweise erheblich vermindert wird. Da nun, wie S. 86 erwiesen, Adrenalin nur auf die Leber wirkt (die Adrenalinhyperglykämie bleibt nach Leberausschaltung aus) so muss man von vornherein darauf vorbereitet sein, dass der Blutzucker nach Nebennierenexstirpation nicht verschwinden kann.

Nach Cl. Bernard³⁾ tritt nach Durchschneidung des Rückenmarks in der Höhe des ersten Dorsalwirbels ein vollständiger Schwund des Leberzuckers (und damit auch des Blutzuckers?) ein, was als Folge der sinkenden Temperatur erklärt wird, denn nach längerer Abkühlung soll nach Cl. Bernard⁴⁾ der Blutzucker gleichfalls verschwinden und unter den angegebenen Umständen sinkt tatsächlich die Eigentemperatur des Tieres stark. Es ist schwer zu erhärten, dass wirklich die Temperaturerniedrigung den Zuckerrückgang bewirkt, wie Cl. Bernard glaubt. Nach Bock und Hoffmann verschwindet der Blutzucker unmittelbar vor dem Tode, ein Verhalten, das eine Fehlerquelle bei der operativen Erzeugung der Hypoglykämie darstellen kann. So erklären Frank und Isaak die Befunde Porges betreffs Hypoglykämie nach Nebennierenexstirpation bei Hunden für eine Exituserscheinung, und auch beim Kaninchen fanden sie unter solchen Umständen eine erhebliche Hypoglykämie (unter 0,03 % Blutzucker). Porges wendet mit Recht hiergegen ein, dass seine Tiere noch mehrere Stunden nach der Operation und Blutentziehung lebten.

¹⁾ Bernstein, Berl. klin. Wochenschr. 1911. S. 1794.

²⁾ Schirokauer, Ebenda. 1911. S. 1505.

³⁾ Cl. Bernard, Leçons sur le diabète. 366. 1877.

⁴⁾ Cl. Bernard, Leçons sur la physiol. experim. 1. 133. 1855.

Bei mehreren Vergiftungen, die zunächst zu Hyperglykämie führen, findet man in der Folge ein starkes Sinken des Blutzuckerwertes. Als Beispiel sei ein Versuch von Erlandsen (l. c.) angeführt, bei dem 30 Minuten nach Injektion von 2 mg Adrenalin der Blutzuckergehalt 0,29% betrug, 4 Stunden später 0,23%, 12 Stunden nach der Injektion 0,10% und nach 28 Stunden 0,02%. Vosburgh und Richards fanden bei Adrenalinvergiftung an Hunden nach der Hyperglykämie gleichfalls niedrige Blutzuckerwerte, dagegen beobachtete umgekehrt Lépine (vgl. S. 113) bei Uranvergiftung anfangs eine Hypoglykämie, die später in eine Hyperglykämie überging. Schliesslich ist daran zu erinnern, dass eine intravenöse Adrenalininjektion Hypoglykämie bewirken kann (vgl. S. 92). Nach Lépine hat man ausserdem ein weiteres Moment für das Zustandekommen der Hypoglykämie zu berücksichtigen, nämlich eine vermehrte Glykolyse. Als experimentelle Bestätigung hierfür hat Lépine nach Injektion von Pankreasextrakt und anderen Organextrakten eine deutliche Hypoglykämie gefunden.

Kapitel IX.

Hyperglykämie bei Krankheiten, abgesehen von Diabetes.

Aus den Befunden über experimentelle Hyperglykämie im Tierversuch kann man ohne weiteres das Vorkommen eines vermehrten Blutzuckergehaltes bei verschiedenen Krankheiten und pathologischen Zuständen folgern. Tatsächlich findet man hier auch Vertreter für die meisten der verschiedenen Formen der experimentellen Hyperglykämie. 1. Bei Krankheiten mit einem erhöhten Sympathikustonus darf man Steigerung des Blutzuckergehaltes erwarten und hat sie auch wirklich gefunden. 2. Ebenso glaubt man bei Pankreasaffektionen Glykosurie nachgewiesen zu haben. Da hier die Diagnose sehr unsicher ist und da auch keine Blutzuckerbestimmungen vorliegen, können wir von dieser Gruppe absehen. 3. Bei Morbus Basedowii und Akromegalie darf man Sensibilierung des Sympathikus und damit auch Hyperglykämie erwarten. 4. Weiter können die Lebererkrankungen mit Insuffizienz der Glykogenbildung verbunden sein. 5. Schliesslich kann der „Nierendiabetes“ mit der Intoxikation durch Metallsalze, Kantharidin bzw. Phloridzin verglichen werden.

1. Krankheiten und Zustände mit erhöhtem Sympathikustonus.

a) Pathologische Zustände des Nervensystems.

Dass traumatische Störungen des Gehirnes ebenso wie die Piqure wirken müssen, leuchtet ohne weiteres ein, und ebenso wird man folgern

dürfen, dass Gehirnerschütterungen, Apoplexien usw., die oft von Glykosurie begleitet sind, identisch wirken. Da aber so gut wie keine Blutzuckerbestimmungen vorliegen, sollen diese Krankheiten nur kurz erwähnt werden. Liefmann und Stern (l. c.) fanden bei Hirntumor mit Glykosurie **0,24%** Blutzucker, Hollinger bei Apoplexie (mit Nephritis) **0,31%**, **0,20%** und **0,12%**, Leire bei einem Fall von Hämorrhagia cerebri ohne Glykosurie nach der Mikromethode **0,15%** Blutzucker, also deutliche Hyperglykämie. Weitere Untersuchungen sind wünschenswert.

Bei peripheren Nervenkrankungen, besonders bei Ischias, ist Glykosurie ein häufiges Symptom, wie umgekehrt Ischias beim Diabetes. Frank (l. c.) beobachtete in einem Falle **0,20%** Blutzucker; nach Injektion von 1 mg Adrenalin stieg der Blutzuckerwert auf **0,26%**. Weiland¹⁾ fand in zwei Fällen von Ischias **0,10%** und **0,10%** Blutzucker, in einem Falle von Neuralgia occipitis **0,09%**, Leire in zwei Fällen von Ischias mittelst der Mikromethode **0,12%** und **0,17%**. Bei dem letzteren, in welchem Zucker ausgeschieden wurde und die Azetessigsäure-Reaktion positiv ausfiel, bleibt die Möglichkeit, dass echter Diabetes vorlag; die klinische Diagnose war allerdings Ischias. Der Blut- und Harnzucker wurden an mehreren Tagen bestimmt, so dass die Ergebnisse also die täglichen Schwankungen einbegreifen und das Verhältnis beider Zuckerwerte konstatiert werden kann.

Datum	Blutzucker	Harnzucker
20. November 1911	—	4,8 g
1. Dezember „	0,17 %	5,7 „
2. „ „	0,10 „	5,8 „
3. „ „	0,11 „	8,0 „
4. „ „	0,13 „	3,8 „
5. „ „	0,10 „	4,5 „
7. „ „	0,08 „	—
12. „ „	0,10 „	—

Die gesamte Azeton-Ausscheidung betrug am 6. Dez. **0,07 g**.

Aus der Tabelle ist zu ersehen, dass der Blutzucker recht grossen Schwankungen unterliegt, sowie dass keine Kongruenz zwischen Harn- und Blutzucker besteht. Z. B. werden am 3. Dez. neben **0,11%** Blutzucker **8,0 g** Zucker ausgeschieden, am folgenden Tage aber nur **3,8 g** neben **0,13%** Blutzucker. Vielleicht ist also die Steigerung des Blutzuckers als ein Retentionsphänomen zu deuten. Bei dem anderen Ischiasfall wurde der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf den Blutzucker studiert: 8 Uhr **15 Min.** morgens nüchtern war

¹⁾ Weiland, Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffwechsels. 1910. Nr. 13.

der Blutzuckergehalt **0,12 %**; unmittelbar danach wurden als Frühstück 300 g Haferbrei, 2 Butterbrötchen und 1 Ei gereicht. **9 Uhr 15 Min.** war der Blutzucker auf **0,14 %**, **10 Uhr 15 Min.** auf **0,15 %**, **11 Uhr 15 Min.** auf **0,17 %** gestiegen, **12 Uhr 25 Min.** wieder auf **0,13 %** gesunken. Hierauf erhielt der Patient das Mittagessen, bestehend aus Milch und Bröt, Rühreiern, trockenem Brot und Sahne. Die Blutzuckerwerte danach betrugen **1 Uhr 25 Min.** **0,20 %**, **2 Uhr 30 Min.** **0,12 %**. Der Versuch erweist eine erhebliche Steigerung des Blutzuckers nach Nahrungsaufnahme und zwar eine bedeutend grössere als bei normalen Individuen. Die Hyperglykämie ging aber schnell wieder zurück; Zucker wurde nicht ausgeschieden.

Bekanntlich tritt auch beim Menschen nach Vergiftungen mit Kohlenoxydgas, Morphin und dgl. Glykosurie ein; Blutzuckerbestimmungen fehlen, doch darf Hyperglykämie vorausgesetzt werden.

b) Asphyxie.

Bei mit Asphyxie verbundenen Zuständen darf ebenfalls Hyperglykämie erwartet werden. Von solchen sind in erster Linie fieberartige Erkrankungen zu nennen. Bei ihnen liegt eine vermehrte Kohlensäureproduktion vor, die eben das wirksame Moment der Asphyxie darstellt. Bei einer Reihe Fieberkrankheiten sind Blutzuckerbestimmungen ausgeführt worden.

1. Pneumonie.

Nummer	Körpertemperatur	Blutzucker- konzentration	Autor	Bemerkungen
1	37,5 °	0,16 %	Leire	Pat. moribund
2	38 °	0,11 "	Leire	
3	38,5 °	0,10 "	Hollinger ¹⁾	
4	38,5 °	0,12 "	Hollinger ²⁾	
5	38,5 °	0,12 "	Leire	
6	38,9 °	0,13 "	Leire	
7	38,9 °	0,12 "	Hollinger ²⁾	
8	39 °	0,11 "	Hollinger	
9	39 °	0,14 "	Hollinger	
10	39 °	0,13 "	Leire	
11	39,2 °	0,10 "	Hollinger ²⁾	
12	39,2 °	0,12 "	Hollinger	
13 {	{ 39,3 °	{ 0,22 "	Leire	unmittelb. n. d. Krise
	{ 36,8 °	{ 0,08 "	Leire	
14	39,4 °	0,12 "	Hollinger ¹⁾	
15 {	{ 39,5 °	{ 0,17 "	Hollinger	14 Tage n. d. Krise
	{ 37 °	{ 0,096 "	Hollinger	

¹⁾ Hollinger, Biochem. Zeitschr. 16. 1. 1909.

²⁾ Hollinger, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92. 217. 1908.

Nummer	Körpertemperatur	Blutzucker- konzentration	Autor	Bemerkungen
16	39,6 °	0,19 ‰	Hollinger ¹⁾	
17	39,6 °	0,13 „	Hollinger ²⁾	
18	39,8 °	0,15 „	Hollinger ¹⁾	
19	39,8 °	0,13 „	Hollinger ²⁾	
20	39,8 °	0,13 „	Hollinger	
21	39,8 °	0,16 „	Hollinger ¹⁾	
22	39,9 °	0,11 „	Leire	
23 {	{ 39,9 °	{ 0,15 „	Hollinger ²⁾	8 Tage n. d. Krise
	{ 37,0 °	{ 0,08 „	Hollinger	
24 {	{ 39,9 °	{ 0,13 „	Hollinger	Krise
	{ 37,0 °	{ 0,12 „	Hollinger	
	{ 37,0 °	{ 0,09 „	Hollinger	
25	40,0 °	0,15 „	Hollinger	4 Tage n. d. Krise
26	40,0 °	0,19 „	Tachau ³⁾	nach Eingabe von
27	40,2 °	0,18 „	Hollinger	100 g Glykose
28	40,4 °	0,11 „	Hollinger	

Ein Blick auf die Tabelle lehrt, dass die Pneumonie im Fieberstadium sehr oft von Hyperglykämie begleitet ist, was wohlzuerst v. Noorden (l. c.) beobachtet hat (0,14% Blutzucker auf der Höhe des Fiebers), sowie dass nach der Krise normale, aber recht niedrige Blutzuckerwerte vorkommen. Es liegt nahe, das ursächliche Moment im Fieber zu sehen, aber die Tatsache, dass die Hyperglykämie von der absoluten Höhe des Fiebers unabhängig ist, spricht hiergegen, wenn man allerdings auch bei den höheren Temperaturen durchschnittlich etwas höhere Blutzuckerwerte findet. Hiervon bestehen aber zahlreiche Ausnahmen, und die absoluten Unterschiede der Blutzuckerwerte sind klein. (Nr. 1 war ein Alkoholiker.) Andererseits haben Noel Paton ⁴⁾ und Richter ⁵⁾ infolge des Wärmestiches Hyperglykämie erzielt, was für die ursächliche Bedeutung der Hyperthermie spricht. Es bleibt demnach auch möglich, dass Intoxikation z. B. durch Wirkung auf Pankreas oder Niere mitwirkt.

In einem Pneumoniefall hat Leire tägliche Blutzuckerbestimmungen mit folgenden Ergebnissen ausgeführt: 17. Nov. Temp. 39,9°—0,14% Blutzucker; 18. Nov. Temp. 40°—0,11%; 19. Nov. Temp. 40°—0,10%; 20. Nov. Temp. 39,6°—0,10%; 21. Nov. Temp. 39°—37° Krise 0,08%; 22. Nov. Temp. 37°—0,14%; 23. Nov. Temp. 36°—0,10%; 28. Nov. Temp. 37°—0,12%.

An den Fiebertagen schwankt der Blutzucker zwischen 0,10% und 0,10%, sinkt aber bei der Krise auf 0,08%; am folgenden Tage findet man aber

¹⁾ Hollinger, Biochem. Zeitsch. 16. 1. 1909.

²⁾ Hollinger, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92. 217. 1908.

³⁾ Tachau, Ebenda. 104. 437. 1911.

⁴⁾ Noel Paton, Journ. of Physiol. 22. 121. 1897.

⁵⁾ Richter, Fortschr. d. Med. 1898. 331.

trotz normaler Temperatur wieder eine Steigerung auf 0,14 %. Es ist schwer, aus diesem Versuche der absoluten Temperatur eine entschiedene Bedeutung beizumessen. In Franks Fällen wurden nach Injektion von 1 mg Adrenalin Steigerungen des Blutzucker auf 0,20 %, 0,17 % und 0,22 % gefunden.

2. Andere febrile Erkrankungen.

Nummer	Krankheit	Körpertemperatur	Blutzucker	Autor
1	Abszess	39,1 °	0,13 %	Hollinger
2	Sepsis	39,2 °	0,12 „	Hollinger
3	Chron. Sepsis	41,5 °	0,17 „	Hollinger
4	Erysipelas	37,5 °	0,10 „	Tachau
5	Erysipelas	39,4 °	0,12 „	Hollinger
6	Erysipelas	39,9 °	0,11 „	Hollinger
7	Erysipelas	40,4 °	0,13 „	Hollinger
8	Erysipelas	40,5 °	0,11 „	Hollinger
9	Miliartuberkulose	38,0 °	0,11 „	Leire
10	Miliartuberkulose	39,7 °	0,15 „	Hollinger
11	Scarlatina	38,1 °	0,10 „	Hollinger
12	Typhus	39,0 °	0,11 „	Hollinger
13	Typhus	febril	0,10 „	Leire

Auch bei den übrigen, in vorstehender Tabelle genannten Fieberkrankheiten kommt demnach gewöhnlich Hyperglykämie vor, deren absolute Höhe aber gleichfalls nicht von den Temperaturen direkt abhängig ist. Doch lässt sich sagen, dass die Hyperglykämie bei 38° nur gering ist.

Gestützt auf die Versuche von Embden, Luthje und Liefmann (vergl. S. 50), denen zufolge bei Hunden die Blutzuckerkonzentration mit der Temperatur schwankt, glaubt Hollinger, dass der vermehrte Zuckertransport durch das Blut das Material für die gesteigerten Verbrennungsprozesse liefert. Doch steht demgegenüber fest, dass ein sehr hohes Fieber auch ohne wesentliche Hyperglykämie bestehen kann (vgl. z. B. Versuch Nr. 8).

Tachau (l. c.) hat in einigen Versuchen bei Fieberkrankheiten die Zunahme des Blutzuckers nach Eingabe von 100 g Glykose ermittelt.

Versuchsnummer	Krankheit	Körpertemperatur	Blutzucker	
			vorher	nach Zufuhr von 100 g Glykose
1	Erythem. solare	39,0 °	0,11 %	0,20 %
2	Phlegmone	38,0 °	—	0,15 „
3	Rheumatismus	37,9 °	—	0,15 „
4	Erysipelas	37,5 °	0,10 %	0,19 „
5	Lungentuberkulose	37,5 °	—	0,13 „
6	Gastroenteritis	37,6 °	0,09 %	0,17 „
7	Angina lac.	36,5 °	0,10 %	0,20 „

Die Steigerungen sind grösser als diejenigen, die man nach den wenigen Angaben für normale Individuen als Normalwerte anzusehen hat, doch ist die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass die meisten Versuche vielleicht appetitlose Individuen betreffen, und also Hungerversuchen entsprechen können. In keinem Falle wurde Zucker ausgeschieden.

Bei Pneumonie stellten v. Noorden, Liefmann und Stern (l. c.) einige Versuche betr. alimentäre Hyperglykämie an. Nach Zufuhr von 100 g Glykose wurde 0,28 % und 0,14 % Blutzucker mit Glykosurie gefunden, nach Zufuhr von 200 g bei einem anderen Patienten 0,17 % Blutzucker ohne Glykosurie beobachtet. Das Ausbleiben der Glykosurie erklären die Verfasser durch eine febrile Schädigung des Nierenfilters und doch kam in dem Falle mit Glykosurie gleichzeitig Albuminurie vor, sie fehlte aber bei der zuckerfreien Versuchsperson. v. Noorden fand nach Zuckerezufuhr eine Steigerung von 0,14 % auf 0,28 % ohne Glykosurie.

3. Afebrile, mit Dyspnoe verbundene Krankheiten.

Versuchsnummer	Krankheit	Blutzucker-gehalt	Autor	Bemerkungen
1	Asthma bronch.	0,14 %	Leire	} Zuckergehalt des Plasmas
2	Asthma bronch.	0,13 "	"	
3	Asthma bronch.	0,05 "	Frank ¹⁾	
4	Asthma bronch.	0,07 "	"	
5	Asthma bronch.	0,10 "	"	
6	Vit. org. cordis. Cyanose	0,07 "	Leire	} Albuminurie
7	Vit. org. cordis. Cyanose	0,12 "	"	
8	Vit. org. cordis. Cyanose	0,13 "	"	
9	Myokarditis und Kardio-sklerose	0,19 "	Bang	
10	Myokarditis	0,12 "	"	
11	Myokarditis	0,14 "	Hollinger ²⁾	Diabetes?

Wie ersichtlich kommt auch in afebrilen Krankheiten mit Dyspnoe gewöhnlich Hyperglykämie vor; ja diese kann sogar schon beträchtlich sein. Den entgegenstehenden Ergebnissen von Frank kann ich keine entscheidende Bedeutung beimessen, da seine Methodik angreifbar ist. (Vgl. Methodik Kap. II. S. 18.)

Aus dem Angeführten geht dann aber unzweideutig hervor, dass die verschiedensten Krankheiten, die mit Dyspnoe verbunden sind, Hyperglykämie aufweisen, die aber gewöhnlich recht gering ist und nicht von Glykosurie begleitet wird. Es ist bei den Fieberkrankheiten wahrscheinlich, dass auch andere Momente als die Dyspnoe zur Hyperglykämie beitragen.

¹⁾ Frank, Zeitschr. f. physiol. Chemie 70. 129. 1910—11 und Deutsch. Arch. f. klin. Med. 103. 397. 1911.

²⁾ Hollinger, Biochem. Zeitschr. 17. 1. 1909.

c) Vergiftungen.

Bei vielen Vergiftungen kommt bekanntlich auch beim Menschen Glykosurie vor. Blutzuckerbetimmungen sind nicht ausgeführt, doch muss wohl auch hier Hyperglykämie vorliegen. Bei chronischen Vergiftungen mit Blei und mit Alkohol fand zwar Tachau in ein paar Versuchen keine Hyperglykämie, doch sagt das allerdings nicht viel.

d) Nephritis.

Nach den Angaben von Wiesel¹⁾ sowie von Wiesel und Schur²⁾, dass in Fällen von Nephritis mit hohem Blutdruck eine Hypertrophie der chromophilen Substanz und Adrenalinämie vorkommen, war zu vermuten, dass unter denselben Umständen auch Hyperglykämie auftreten sollte. Die Frage wurde von Neubauer³⁾, Weiland⁴⁾, Frank⁵⁾, Stilling⁶⁾, sowie von Leire mittelst der Mikromethode experimentell untersucht, mit dem Ergebnis, dass tatsächlich oft Hyperglykämie auftritt. Nach Neubauer finden sich die höchsten Blutzuckerwerte bei den höchsten Druckwerten. Untersucht man aber den Status der Patienten beider Blutuntersuchung, so findet man verschiedene andere Erscheinungen, die ebenso gut für die Hyperglykämie verantwortlich sein könnten. In dem Fall Nr. 3 mit der grössten Steigerung des Blutzuckers (0,21 %) kam Urämie vor und bei der Sektion wurden ein Nebennierenadenom angetroffen. In dem Fall Nr. 1 mit 0,19 % Blutzucker fand sich Hämorrhagia cerebri. Ferner hat Stilling bei Nephritiden mit sehr hohem Blutdruck (bis über 250 mm) keine Hyperglykämie angetroffen, ebensowenig wie Frank bei einem Blutdruck von 240 bis 320 mm und auch Weiland fand bei chronischer Nephritis ohne Komplikation keine Hyperglykämie, bei Urämie oder Äpoplexie sowie bei Eklampsie aber eine solche, Neubauer hingegen in zwei anderen Fällen von Urämie keine Steigerung und Hollinger (l. c.) ebensowenig in einem Falle von Eklampsie.

Diese Ergebnisse zeigen jedenfalls, dass der erhöhte Blutdruck nicht von Hyperglykämie begleitet sein muss und er kann demgemäss wohl kaum vom Adrenalin abhängen; der Nachweis der Adrenalinämie von Schur und Wiesel kann der Kritik nicht standhalten, womit natürlich nicht gesagt werden soll, dass der normale Blutdruck nicht von Adrenalin bedingt sei. Porges fand bei Morbus Addisonii und nach Nebennierenexstirpation verminderten Blutdruck. Immerhin beweisen die angeführten Versuche, dass Nephritis von Hyperglykämie begleitet sein kann, die aber dann einen

¹⁾ Wiesel, Verh. d. Kongres f. inn. Med. 1907. S. 222.

²⁾ Wiesel und Schur, Wien. kl. Wochenschr. 1907. S. 690 und 1212.

³⁾ Neubauer, Biochem. Zeitschr. 25. 284. 1910.

⁴⁾ Weiland, Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels. 1910. Nr. 13.

⁵⁾ Frank, D. Arch. f. klin. Med. 103. 397. 1911.

⁶⁾ Stilling, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 66. 238. 1911.

anderen Ursprung haben muss. Mit Beziehung auf diesen hat man erstens an eine Harnintoxikation zu denken, denn Rose (l. c.) fand nach Nierenexstirpation starke Hyperglykämie und Borberg Schwund der chromophilen Substanz. Umgekehrt vermochte freilich Neubauer unter solchen Umständen keine Hyperglykämie aufzufinden und auch die Tatsache, dass Urämie ohne Hyperglykämie verlaufen kann, spricht nicht zugunsten einer Harnintoxikation als ursächlichem Moment, obwohl ihr Weilands Befunde günstig sind. Weiter hat man an Dyspnoe zu denken, die vielleicht wirklich das entscheidende Moment ist und endlich bleibt auch die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass die Hyperglykämie, wie auch sonst, so bei Nephritis, eine veränderliche Grösse darstellen kann, die täglichen und stündlichen (von der Nahrungsaufnahme abhängigen) Schwankungen unterliegt. Ein Versuch von Leire erweist solche; er fand bei Nephritis chronica folgende Blutzuckerwerte: 2. Dez. 0,12 %, 3. Dez. 0,12 %, 3. Dez. 0,14 % und 7. Dez. 0,11 %. In einem Versuch von Neubauer war die Hyperglykämie nach Aufnahme von 100 g Glykose 0,14 %, gegen 0,08 % vorher; Tachau (l. c.) fand unter ähnlichen Bedingungen 0,11 %—0,09 %; 0,20 %—0,10 %; 0,21 % bzw. 0,10 %; 0,11 %—0,09 %. Eine ausgesprochene alimentäre Hyperglykämie kann also vorkommen, aber auch fehlen.

Fassen wir die Ergebnisse über Hyperglykämie bei Nephritis zusammen, so ergibt sich, dass eine solche unzweifelhaft vorkommen kann, dass sie meistens aber nur gering ist. Ihre Ursache ist nicht klar und sie ist nicht von Glykosurie begleitet.

Als Belege seien schliesslich die Befunde der einzelnen Autoren zusammengestellt.

Neubauer 18 Fälle, davon 10 mit normalem Blutzuckergehalt (0,08 % bis 0,11 %), drei mit 0,12 %, einer mit 0,13 %, einer mit 0,16 %, einer mit 0,18 %, einer mit 0,19 % und einer mit 0,21 %. Die beiden letzten Fälle sind jedoch auszuschliessen.

Stilling 8 Fälle. Keine Hyperglykämie (0,06 %—0,10 % Blutzucker).

Frank 10 Fälle. Keine Hyperglykämie (0,08 %—0,11 %).

Tachau 4 Fälle. Keine Hyperglykämie (0,09 %—0,10 %).

Hollinger 2 Fälle; einmal 0,08 %, einmal 0,12 % (Urämie).

Weiland 12 Fälle ohne Urämie 0,05 %—0,09 % (akute Nephritis), 0,08 %—0,09 % (chronische Nephritis).

Weiland 8 Fälle mit Urämie 0,08 %—0,14 %.

Leire 3 Fälle; einer mit 0,04 %, einer mit 0,07 % und einer mit 0,12 %.

Anhang.

Bei Karzinom wird über Hyperglykämie berichtet, deren Genese durchaus unklar ist. Freund¹⁾ fand im Blute von Krebskranken regel-

¹⁾ Zit. nach Schmidt, von Noordens Handb. d. Path. d. Stoffwechsels 2. 368. 1907.

mässig einen erhöhten Zuckergehalt und zwar bis zu 0,33 %. Durch eine spätere Arbeit von Trinkler¹⁾, die sich auf ein Material von 120 Fällen stützt, wird diese Angabe bestätigt. Leire vermisste in einem Falle bei Magenkrebs die Hyperglykämie; ich fand in einem anderen 0,14 %.

2. Morbus Basedowii und Akromegalie.

Bei Morbus Basedowii und Akromegalie ist bekanntlich Glykosurie keineswegs selten. Man hat auch Grund, anzunehmen, dass hier eine Hyperglykämie vorliegt, doch sind mir Blutzuckerbestimmungen nicht bekannt. Auch kommt alimentäre Glykosurie vor.

An einem Falle von Akromegalie hat Leire einige Versuche angestellt. Am 25. Nov. ergaben sich 0,08 % Blutzucker und ebenso am 2. Dez. 0,08 %; bei Zufuhr von 100 g Glykose wurden gefunden: sofort 0,08 %, nach 15 Min. 0,10 %, nach 45 Min. 0,15 %, nach 60 Min. 0,14 % und nach 2 Stunden 0,12 %; bei Zufuhr von 150 g Glykose: sofort 0,07 %, nach 30 Min. 0,14 %, nach 1 Std. 0,16 %, nach 2 Std. 0,16 %, nach 3 Std. 0,09 %. Zuckerausscheidung fehlte. Die Blutzuckerkurve ist durchaus normal; die Akromegalie braucht also nicht von Hyperglykämie begleitet zu sein.

3. Leberkrankheiten.

Die Unterbindung des Gallenganges bringt das Leberglykogen zum Schwinden, und man wird demnach bei Ikterus beim Menschen eine mangelhafte Glykogenbildung oder vermehrten Glykogenumsatz erwarten dürfen. Doch braucht das nicht notwendig zur Glykosurie zu führen, da man z. B. bei Hunden mit Eckseher Fistel keine Hyperglykämie oder Glykosurie vorfindet. Bekanntlich kommt ja auch bei Ikterischen keine Glykosurie vor. Dagegen müsste man nach der Theorie, dass der resorbierte Zucker hauptsächlich und in erster Linie in der Leber zurückgehalten wird, ein regelmässiges Auftreten der alimentären Glykosurie beim Ikterus erwarten. Auch dies ist aber nicht der Fall (vgl. v. Noorden, Handbuch d. Path. d. Stoffwechsels. I. S. 767 ff.), „Gallenstauung begünstigt bei Menschen nicht die alimentäre Glykosurie“. Diese Tatsache spricht für die Bedeutung der unbekannten Kohlenhydratdepots, die also die Leber vollinhaltlich zu ersetzen vermögen.

Über das Verhalten des Blutzuckers beim Ikterus liegen nur wenige Beobachtungen vor. Tachau (l. c.) hat bei Ikterus catarrhalis 0,09 % Blutzucker gefunden und bei Ikterus lueticus denselben Wert; Leire fand bei Ikterus catarrhalis 0,10 %. Dagegen konnte Tachau nach Zufuhr von

¹⁾ Zit. nach Schmidt, von Noordens Handb. d. Path. d. Stoffwechsels 2. 368. 1907.

100 g Glykose oft eine unter Umständen erhebliche Steigerung des Blutzuckerwertes nachweisen. Seine Werte waren beim Ikterus catarrhalis: 1. 0,09%—0,25%; 2. 0,23%; 3. 0,10%; 4. 0,10%; 5. 0,10%; 6. 0,13% und beim Ikterus lueticus 1. 0,09%—0,18%; 2. 0,16%; Glykosurie bestand in keinem Falle. Leire hat in seinem Fall den Blutzucker nach Eingabe von 50 g Lävulose, welche nach Strauss u. a. in der Mehrzahl der Fälle zur Zuckerausscheidung führt, studiert. Der ursprüngliche Blutzuckergehalt war 0,10%, eine halbe Stunde nach dieser Zufuhr von Lävulose betrug er 0,11%, nach 1½ Std. 0,12%, nach 2½ Std. 0,13%; Zuckerausscheidung fehlte.

Bei chronischen Leberkrankheiten haben Tachau, Gilbert und Boudouin¹⁾, sowie Leire Blutzuckerbestimmungen ausgeführt. In zwei Fällen von Leberzirrhose fand Tachau 0,09% Blutzucker, Leire in einem Fall 0,12% und am folgenden Tag 0,14%. Bei Zufuhr von 100 g Glykose stieg nach Tachau der Blutzucker von 0,09% auf 0,18% bzw. auf 0,16% und in beiden Fällen wurde Zucker ausgeschieden. Gilbert und Boudouin bestimmten in 3 Fällen von Leberzirrhose die „coefficients glycémiques“, d. h. das Verhältnis zwischen dem ursprünglichen Blutzuckerwert und dem nach Aufnahme von 150 g Glykose; ihre Werte waren 1,73, 1,63 und 2,46. Eine ähnliche alimentäre Hyperglykämie wurde auch bei „foie cardiaque“, Alkoholleber, bei Gallenblasenkrebs, Leberkrebs und Kompression der Vesica gefunden. Nach Tachau ergab sich bei Vergrößerung der Leber Hyperglykämie von 0,13% bis 0,18% ohne Glykosurie.

Die angeführten Untersuchungen zeigen, dass der Blutzucker bei Leberkrankheiten gewöhnlich normal bleibt und dass nur sehr selten eine geringe Hyperglykämie vorkommt. Nach Zufuhr von Glykose findet man gewöhnlich eine verminderte Toleranz vor; eine alimentäre Glykosurie ist nicht gewöhnlich. Dass hierfür nicht die Höhe des Blutzuckerwertes verantwortlich sein kann, zeigen die Versuche, in denen kein Zucker ausgeschieden wurde, obwohl die Hyperglykämie die gleiche Höhe erreicht hatte. Zur Erklärung dieses Widerspruches sind systematische Blut- und Harnzuckerbestimmungen erforderlich, bei denen besonders die zeitlichen Verhältnisse zu berücksichtigen sind.

Die alimentäre Hyperglykämie der Leberkranken steht in einem gewissen Widerspruch mit der früher erwiesenen Unabhängigkeit derselben von der Leber. Wehrle²⁾ gibt hierfür die plausible Erklärung, dass nicht Verlust an funktionsfähigem Leberparenchym, sondern Störungen allgemeiner Natur (Intoxikation u. dgl.) für die verminderte Toleranz an Zucker verantwortlich sein müssen.

¹⁾ Gilbert und Boudouin, C. r. soc. biol. 2. 710. 1908.

²⁾ Wehrle, Biochem. Zeitsch. 34. 233. 1911.

4. Nierendiabetes.

Die Glykosurie nach Vergiftung mit Phloridzin, Uran, Chrom, Sublimat und Kantharidin lehrt unzweideutig, dass eine solche auch ohne Hyperglykämie zustande kommen kann und die Versuche mit Phloridzin und Uransalzen zeigen weiter, dass die Ursache dieser Glykosurien in der Niere selbst zu suchen ist. Die Niere besitzt die Fähigkeit, die Glykose des Blutes zurückzuhalten; für andere Zuckerarten, wie Galaktose oder Laktose, besitzt sie jedoch nicht die entsprechende Fähigkeit. Demnach ist diese Eigenschaft nicht mit einer passiven Undurchlässigkeit identisch, sondern repräsentiert ein aktives Vermögen der Niere. Übersteigt der Blutzuckerwert eine gewisse Grenze, so wird der Widerstand der Niere überwunden. Diese Grenze ist aber keine konstante Grösse; bei Vögeln, die ja einen weit höheren normalen Blutzuckerwert als die meisten Säugetiere besitzen, liegt sie sehr hoch, so hoch, dass man nach Pankreasexstirpation oder Piqure vergebens nach Harnzucker sucht. Auch beim Menschen ist diese Grenze nicht konstant; vielmehr findet man bei den verschiedensten Blutzuckerwerten Glykosurie, ja derartige Unregelmässigkeiten treten sogar bei demselben Individuum auf (siehe S. 138). Es ist klar, dass ausschliesslich die Niere selbst für diese Verschiedenheiten verantwortlich sein kann. Tatsächlich ist die Undurchlässigkeit der normalen Niere für Glykose keine absolute; der Harn enthält immer Traubenzucker und zwar bei Männern nicht weniger als 0,04% (Lavesson¹). Man kann sich dann alle möglichen Abstufungen zwischen der normalen, relativ grossen Undurchlässigkeit und der vollständigen Durchlässigkeit denken, welche letztere durch die Phloridzin- bzw. Uranglykosurie repräsentiert sei. Diese Gifte dürften demgemäss die Fähigkeit der Niere den Traubenzucker zurückzuhalten paralysieren; sogar bei Vögeln tritt die Glykosurie nach Phloridzin prompt ein.

Ebenso wie Vergiftungen der Niere ihr die Undurchlässigkeit für Glykose rauben können, ebenso ist es wahrscheinlich, dass andere pathologischen Momente dieselbe Wirkung mit sich bringen. Besonders ist hierbei an Nephritis zu denken, da die Vergiftungen mit Uran etc. eben zu Nephritis führen; doch ist sicher die glykosurische Wirkung der Gifte von der albuminurischen unabhängig, da die Albuminurie fehlen kann. Umgekehrt findet man bei schweren Vergiftungen ein Aufhören der Glykosurie, wie es oben schon für Adrenalin, Kantharidin etc. erwähnt wurde. Dasselbe kommt auch bei dem genuinen Diabetes vor (vgl. S. 135). Hier ist aber die passive Durchlässigkeit verloren gegangen, so dass in diesem Falle also auch Galaktose zurückbleiben muss. Kann man also die Möglichkeit eines allgemeinen Nierendiabetes nicht bestreiten, so muss der Mechanismus desselben entweder mit der Phloridzinglykosurie übereinstimmen (d. h. die Niere eliminiert den

¹) Lavesson, Ebenda.

Blutzucker, zum Ersatz wird immer neuer Zucker gebildet, und diese Neubildung hält mit der Ausscheidung Schritt) oder es ist die Überproduktion des Zuckers das primäre, und die Niere lässt den überschüssigen Zucker augenblicklich unter Erhaltung der normalen Blutzuckerkonzentration durch. Dass tatsächlich auch der letztgenannte Mechanismus vorkommt, beweisen die vielen Befunde von unbedeutender, aber sicher nachweisbarer Hyperglykämie mit Zuckerausscheidung. Der Übergang hiervon zur Glykosurie bei normalem Blutzuckergehalt ist nur ein gradueller, und alimentäre Glykosurie ohne Hyperglykämie ist auch tatsächlich beim Menschen gefunden worden (Liefmann und Stern). Diese Glykosurie kann aber nicht als ein reiner Nierendiabetes bezeichnet werden; die Differentialdiagnose zwischen ihr und einem Nierendiabetes, bei dem die Niere selbst die primäre Ursache der Zuckerausscheidung darstellt, dürfte sehr schwierig sein. Es ist deshalb nicht wunderbar, dass mehrere Forscher, wie v. Noorden u. a., sich gegen das Vorkommen eines Nierendiabetes sehr reserviert verhalten.

Lüthje¹⁾ formulierte die Bedingungen, die für die Diagnose eines Nierendiabetes notwendig sind. 1. Der Blutzucker soll mindestens nicht erhöht, eher vermindert sein. 2. Die Glykosurie soll von der Grösse der Kohlenhydratzufuhr unabhängig sein. 3. Die Glykosurie soll vor der Nierenerkrankung fehlen und erst nach der Krankheit auftreten. Die erste Forderung ist selbstverständlich richtig, die zweite unwesentlich. Auch die Grösse der Phloridzinglykosurie ist bis zu einem gewissen Grade von der Kohlenhydratzufuhr abhängig. Die dritte Forderung ist das wichtigste Differentialdiagnostikum, besonders wenn man neben der Glykosurie auch die Hyperglykämie berücksichtigt. Man kann sich nämlich vorstellen, dass bereits vor der Nephritis eine zur Glykosurie unzureichende Hyperglykämie existiert hat und dass nach der Nephritis die Durchlässigkeit der Niere gestiegen ist, so dass der Blutzuckerwert zur Norm absinkt und die „Glykosurie“ fort dauert.

Die Existenz eines echten Nierendiabetes ist nicht sicher erwiesen. In Lüthjes Fall war der Blutzuckerwert gering (0,06 %) und von der Kohlenhydratzufuhr unabhängig; trotzdem bezweifelt Lüthje nach einer brieflichen Mitteilung an v. Noorden²⁾ jetzt selbst die Existenz eines renalen Diabetes.

Beim Menschen ist der Nierendiabetes zuerst von Klemperer³⁾ beschrieben worden. In seinem Falle war aber der Blutzuckergehalt 0,18 % und der Harnzucker betrug 0,35 %, es bestand also eine ganz deutliche Hyperglykämie, welche diese Diagnose unmöglich macht. Kolisch und Buber⁴⁾ fanden bei 0,14 % Blutzucker 5 % Zucker im Harn; auch in diesem

¹⁾ Lüthje, Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 38.

²⁾ v. Noorden, Handbuch d. Pathol. d. Stoffwechsels. 2. 5. 1907.

³⁾ Klemperer, Berl. Verein inn. Med. 1896. 18. Mai. Zit. nach v. Noorden.

⁴⁾ Kolisch und Buber, Wien. klin. Wochenschr. 1897. S. 553.

Falle lag demnach Hyperglykämie vor, ein Zeichen, dass die Niere kaum die primäre Ursache des Diabetes war. Von der Möglichkeit, dass eine Nephritis als solche die Ursache einer Hyperglykämie sein kann, sei hier abgesehen, da ein solcher Zustand nichts mit einer echten renalen Glykosurie zu tun hat. Abgesehen von Lüthjes Fall hat Bönninger¹⁾ bei einem Alkoholiker mit geringer, jahrelang dauernder Glykosurie einen Blutzucker-gehalt von 0,06 %—0,08 % gefunden. Die Zuckerausscheidung blieb sowohl nach Entziehung wie auch nach reichlicher Zufuhr von Kohlenhydraten unverändert und Bönninger folgert daraus, dass Nierendiabetes vorliegt. Bei einem Potator mit Zuckerausscheidung — der Zucker wurde nicht quantitativ bestimmt — fand Leire einen Blutzuckergehalt von 0,05 %, also eine deutliche Hypoglykämie; leider wurde dieser Fall nicht weiter untersucht. Von der Existenz eines Nierendiabetes wird auch im folgenden Kapitel noch die Rede sein.

Kapitel X.

Die Hyperglykämie bei Diabetes.

Der Diabetes ist eine Anomalie des Kohlenhydratstoffwechsels, und den Kernpunkt der Diabeteslehre bildet der Blutzucker. Bekanntlich ist diese Auffassung keineswegs alt, denn bis jetzt sah man die Glykosurie als die wichtigste Erscheinung an, und es ist ein besonderes Verdienst, namentlich der Schule v. Noordens, den Blutzucker in den Vordergrund gestellt zu haben.

Durch Lehmanns und Cl. Bernards Untersuchungen war die Hyperglykämie als Vorbedingung der Glykosurie festgestellt und der Schwellenwert der zur Glykosurie führenden Glykämie auf 0,3 % fixiert, ein Wert, der allerdings nicht als absoluter anzusehen war, da Cl. Bernard auch bei wesentlich geringerem Blutzuckergehalt Glykosurie erzielte. Wo Glykosurie auftrat, schloss man einfach auf eine Hyperglykämie von mehr als 0,3 %, und je stärker die erstere in Erscheinung trat, für um so höher hielt man auch die Glykämie und fand hierfür z. B. in den folgenden experimentellen Ermittlungen von Frerichs und Pavy eine Stütze:

Frerichs		Pavy	
Blutzucker	Harnzucker	Blutzucker	Harnzucker
0,28 %	3,5 %	0,15 %	3,2 %
0,38 „	6,6 „	0,19 „	4,8 „
0,41 „	8,2 „	0,26 „	6,1 „
0,43 „	5,5 „	0,28 „	4,6 „
0,44 „	6,6 „	0,49 „	9,3 „
0,44 „	8,4 „	0,55 „	9,4 „
		0,58 „	11,0 „

¹⁾ Bönninger, Deutsch. med. Wochenschr. 1908. S. 780.

Diese Lehre ist aber nicht unbedingt richtig, denn einerseits treten sogar sehr hohe Blutzuckerwerte ohne Glykosurie auf und auf der anderen Seite kann reichliche Zuckerausscheidung bei nur unerheblicher Zunahme des Blutzuckers vorkommen.

So fanden Liefmann und Stern in einem Falle von *Coma diabeticum et uraemicum* 1,01 % Blutzucker und nur Spuren von Harnzucker. In anderen Fällen von *Coma* waren die Werte: 0,58 % Blutzucker neben 1,4 % Harnzucker, 0,57 % und 3,9 %, 0,53 % und 3,1 %, 0,44 % und 3,9 %. Naunyn (l. c.) fand in einem Falle kurz vor dem Tode 0,7 % Blutzucker neben 4 % Harnzucker, Lépine¹⁾ bei *Coma* sogar 1,06 % Blutzucker, Born 0,95 %. Geringere, aber immer noch beträchtliche Werte sind öfter wahrgenommen; so beobachteten Weiland 0,44 %, Leire mittelst der Mikromethode 0,36 %. Die extremen Hyperglykämien kommen da vor, wo die Nieren durch Nephritis oder verringerte Nierentätigkeit bei *Coma* zucker dicht geworden sind, und diese Folgerung findet in Tierversuchen weitere Unterstützung. Nierenkomplikationen vermindern bei Hunden ohne Pankreas die Glykosurie unter gleichzeitiger Erhöhung des Blutzuckers (Richter, Ellinger und Seelig, zitiert nach v. Noorden). Kurz vor dem Tode fällt der Harnzuckergehalt bei pankreasdiabetischen Hunden (Minkowski [l. c.], Falta, Grote und Staehelin²⁾), was aber nicht notwendig eine kompensatorische Hyperglykämie bedeutet. Hedon und Minkowski³⁾ fanden bei Hunden, bei denen der Zucker wegen zunehmender Kachexie aus dem Harn verschwand, Hypoglykämie oder doch höchstens normale Zuckerwerte.

Mit den genannten Fällen sind aber die extremen Formen von Hyperglykämie kaum erschöpft. Jedenfalls bleibt die Möglichkeit, dass bei sehr grosser Zuckerproduktion der Blutzuckerwert auch bei normaler Nierentätigkeit sehr hoch steigen kann; hierfür sprechen Pavys Versuche (0,58 % Blutzucker neben 11 % Harnzucker), wie auch diejenigen von Lépine an pankreasdiabetischen Hunden.

Pavys Versuche zeigen ferner, dass Glykosurie sogar bei recht geringer Hyperglykämie vorkommt (0,15 % Blutzucker neben 3,2 % Harnzucker); auch Naunyn führt einen Fall mit 0,12 % Blutzucker und 0,3 % Harnzucker an und endlich erwähnte ich andere ähnliche Ergebnisse bei der Besprechung des Nierendabetes. Eingehendere Untersuchungen von Liefmann und Stern ergaben wichtige Auskunft in dieser Beziehung. In 8 Fällen mit Blutzuckergehalten von 0,12 % bis 0,20 % wurde Glykosurie von 0,1 % bis 1,05 % beobachtet, dabei betrug der Harnzucker in 6 Fällen 0,7 % und mehr; in anderen 8 Fällen berichten dieselben Autoren dann allerdings auch über Blutzuckergehalte von 0,12 % bis 0,19 % ohne Glykosurie. Auch Naunyn

¹⁾ Lépine, *Le Diabète*. S. 454.

²⁾ Falta, Grote und Staehelin. *Hofmeisters Beitr.* 10. 199. 1907.

³⁾ Zit. nach Naunyn. *Diabetes*. S. 182.

führt 5 Fälle mit 0,12 % bis 0,19 % Blutzucker ohne Glykosurie an und fand andererseits bei einem Diabetiker 3,5 % Harnzucker bei 0,14 % Blutzucker. Ferner teilt Weiland¹⁾ 6 Fälle von Diabetes mit, in denen bei einer Blutzuckerkonzentration von 0,13 % bis 0,23 % (!) kein Harnzucker ausgeschieden, dagegen in drei anderen Fällen bei 0,13 % bis 0,20 % Blutzucker Glykosurie beobachtet wurde. Endlich fand Leire in 7 Fällen Glykosurie neben Blutzuckerwerten von 0,13 % bis 0,20 % und die Ausscheidung erreichte in den 5 Fällen, in denen der Zucker quantitativ bestimmt wurde, 15 g bis 150 g pro Tag; in anderen 7 Fällen mit Blutzuckerwerten 0,12 % bis 0,19 % wurde im Harn kein Zucker ausgeschieden.

Eine Erklärung dieser widersprechenden Befunde liefern die Untersuchungen Liefmanns und Sterns über die Toleranz der Diabetiker je nach der Dauer der Krankheit.

Dauer der Erkrankung	Blutzuckergehalt
10—15 Jahre	0,15 %—0,22 %
4— 5 „	0,15 %—0,19 %
1— 3 „	0,14 % ²⁾
weniger als 1 Jahr	0,10 %—0,15 %

Es scheint also, als ob das Nierenparenchym sich nach und nach auf einen höheren Schwellenwert einstellt, ohne dass eine Nephritis, die in den einschlägigen Fällen nicht vorkam, hierfür verantwortlich zu machen wäre. Bei normalen Individuen und nach kurzer Dauer des Diabetes ist der Schwellenwert des Blutzuckers, bis zu dem die Nieren zucker dicht sind, wahrscheinlich sehr fein eingestellt, wofür Liefmann und Stern und v. Noorden einen Fall „Hol“ als Beispiel anführen, bei dem der normale Blutzuckerwert 0,08 % war. Nach 200 g Glykose wurde 0,52 % Harnzucker bei 0,10 % Blutzucker ausgeschieden (vgl. S. 55). Man darf vermuten, „dass Glykosurie ohne wesentliche Hyperglykämie im Beginn der diabetischen Krankheit die Regel ist“ (v. Noorden).

Wahrscheinlich ist diese Vermutung zutreffend, und Leires Versuche mit Adrenalin machen sie noch wahrscheinlicher. Doch verfügen wir im Augenblick in Beziehung auf die alimentäre Hyperglykämie beim Menschen (vgl. S. 69) noch über allzu wenig Bestimmungen, als dass wir bestimmte Gesetze aufzustellen vermöchten, und was den Diabetes betrifft, so führen Liefmann und Stern unter den Fällen mit Dauer bis zu einem Jahre 4 Diabetiker mit Hyperglykämie (0,12 %, 0,12 %, 0,12 % und 0,15 %) ohne Glykosurie an. Man findet bei diesen keine Angaben über Nephritis; bei ihnen

¹⁾ Weiland, Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffwechsels. 1910. Nr. 13.

²⁾ Nach v. Noorden. Handbuch d. Path. d. Stoffwechsels. 2. 7. 1907.

sind also die Nieren schon im Beginne der Krankheit „zuckerkrank“. Wahrscheinlich sind demnach auch andere Momente als die Dauer der Krankheit (neben Nephritis bzw. verschlechterter Nierentätigkeit) von Bedeutung. Auch habe ich oben viele Fälle mit Hyperglykämie ohne Glykosurie erwähnt, so dass wohl auch individuelle Unterschiede vorkommen. Die obigen Versuche zeigen, dass man auch ohne Glykosurie tiefgreifenden Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels gegenüberstehen kann und es ist klar, dass man therapeutisch nicht allein eine Überwindung der Glykosurie, sondern auch eine solche der Hyperglykämie zu erstreben hat. Daraus ergibt sich die ausserordentliche praktische Bedeutung der Blutzuckerbestimmung.

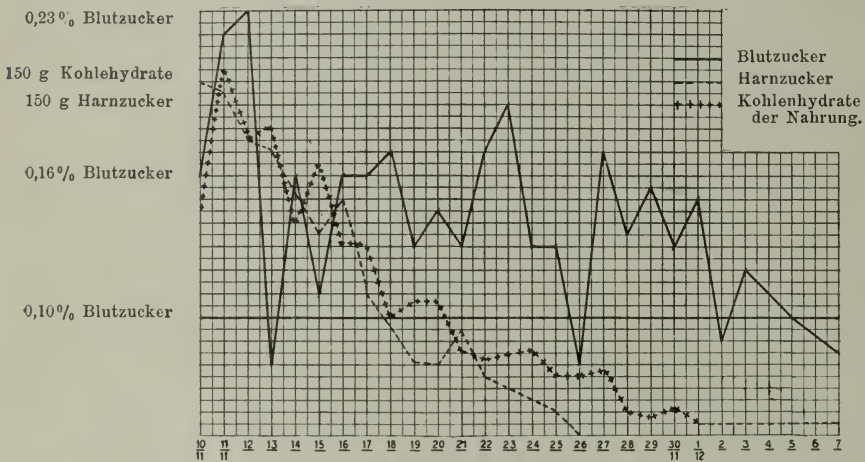
Demgemäss besitzt das Verhalten der Glykämie bei einem und demselben Individuum beim Übergang von dem glykosurischen in den aglykosurischen Zustand ein besonderes theoretisches und praktisches Interesse, und das gleiche gilt für die Erforschung der Frage, wieweit die eventuell noch persistierende Hyperglykämie sich schliesslich beseitigen lässt. Liefmann und Stern machen hierüber bemerkenswerte Angaben. Fall Gr., ein fettleibiger Diabetiker der leichten Form, zeigte 0,25 % Blutzucker neben 2 % Harnzucker; bei Zuckerfreiheit des Harns sinkt der Blutzucker glatt auf die Norm (0,10 %). Ein mittelschwerer Diabetesfall mit 0,15 % Blutzucker und 1,2 % Harnzucker erreicht bei Zuckerfreiheit 0,11 % Blutzucker. In einem anderen Fall Sch. mit 0,28 % Blut- und 1,3 % Harnzucker sank der Blutzucker bei Zuckerfreiheit nur auf 0,16 %, trotzdem der Diabetes erst 2 Monate bestanden hatte. Sehr bemerkenswert ist der Fall Ey. (Diabetes und Nephritis) mit 0,29 % Blut- und 2,8 % Harnzucker; Ey. wurde bei 0,18 % Blutzucker zuckerfrei; bei lange dauernder Kohlenhydratentziehung sank der Blutzucker auf 0,11 %, stieg aber bei der ersten wieder auftretenden Glykosurie auf 0,29 %. Neubauer¹⁾ fand in einem Falle von lange bestehendem Altersdiabetes 0,35 % Blutzucker und nur 5 g Harnzucker, und am 23. Tage nach der Entzuckerung 0,12 %. Michaelis und Rona²⁾ stellten an 3 Patienten ähnliche Versuche an: Nr. 1. Fall B. 18. Februar 0,33 % Blutzucker und 6 % Harnzucker; 9. März 0,29 %—3 %; 7. Mai 0,22 % bzw. 0,12 %. Nr. 2. Fall R. 21. Februar 0,26 % Blutzucker und 1 % Harnzucker; 7. März 0,20 % bzw. Spuren; 13. Mai 0,16 %—0. Nr. 3. Fall L. 28. April 0,23 % Blutzucker bei 3,5 % Harnzucker; 6. Mai 0,12 % bzw. seit 5 Tagen zuckerfrei. Man kennt also sowohl Fälle, in denen der Blutzucker mit dem Verschwinden des Harnzuckers rasch auf die Norm sinkt, wie auch solche, bei denen die Hyperglykämie mehr oder minder unverändert zurückbleibt, in denen es aber bisweilen doch auch noch gelingt, bei fortgesetzter Kohlenhydratentziehung den normalen Blutzuckerwert zu erzielen. Ähnliche Be-

¹⁾ Zit. nach Falta. *Ergebn. d. inn. Med.* 2. 74. 1908.

²⁾ Michaelis und Rona. *Biochem. Zeitschr.* 18. 375. 1909.

obachtungen sind bei Weiland (l. c.) zu finden. In 4 Fällen war der Blutzuckergehalt vor und 3 bis 4 Wochen nach der Kohlenhydratentziehung wie folgt: 0,11 %—0,08 %; 0,18 %—0,12 %; 0,20 %—0,11 %; 0,21 %—0,08 %; in einem weiteren Falle wurden nach 7 Wochen 0,12 % gefunden, vorher 0,31 %. Bei anderen Diabetikern blieb die Hyperglykämie nach der Behandlung entweder unverändert etwa 0,3 % (schwere Form), bei anderen wurden nicht ganz normale Werte erzielt. 1. 0,23 % vorher, nach 4 Wochen 0,14 %, nach 9 Wochen 0,16 %. 2. 0,23 %, nach 7 Wochen 0,14 %.

Gegen die Beweiskraft der Versuche Liefmanns und Sterns lässt sich jedoch anführen, dass die Analyse je einer einzelnen Blutprobe vielleicht nicht den richtigen Überblick über das zeitliche Verhalten des Blutzuckers liefert.



Kurventafel 7.

Bekanntlich schwankt ja der Harnzucker nicht allein nach den Tageszeiten, sondern auch in verschiedenen Tagen und ein paar Blutzuckerbestimmungen im Verlaufe von Wochen oder Monaten können uns kaum über die näheren Einzelheiten im Verhalten des Blutzuckers orientieren, die aber doch gerade besonders wichtig sind. Auch hier hat sich deshalb die Mikromethode besonders gut bewährt, und die recht zahlreichen Beobachtungen von Leire lieferten in der Tat viel bedeutungsvolles Neues.

Er nahm an Patienten während längerer Zeit — von 8 Tagen bis über 1 Monat — tägliche Blutzuckerbestimmungen zu ungefähr derselben Tageszeit vor. Vier von diesen Diabetikern schieden Zucker aus, der fünfte war zuckerfrei. Die Patienten wurden *lege artis* behandelt. Die Ergebnisse sind in den folgenden Kurventafeln graphisch wiedergegeben.

Ein Diabetiker A. D. (Kurventafel 7), 45 Jahre alt, schied bei Beginn der Behandlung 150 g Zucker aus und auch der Blutzuckergehalt war recht hoch, bis zu 0,23 %. Die Zuckerausscheidung sinkt rapid mit der Kohlenhydrat-

entziehung (am 11. Nov. wurden 150 g Kohlenhydrate gegeben) und ist nach 14 Tagen bei einer Gabe von 25 g Kohlenhydraten pro Tag verschwunden; in dieser Periode schwankt aber der Blutzucker noch fortwährend zwischen 0,13% und 0,19%. Erst nach 3 Wochen (2. Dez.) bei einer Gabe von nur 5 g Kohlenhydraten sinkt er regelmässig bis zur Norm, auf der er in der folgenden, in der Kurve nicht mehr dargestellten Zeit, ruhig verbleibt. Immerhin findet man zweimal auch ein beträchtliches, vorübergehendes Sinken des Blutzuckers bis zu 0,08%. Es ist klar, dass man, wenn man z. B. lediglich am 13. Nov. eine Blutzuckerbestimmung ausgeführt hätte, zu einem ganz falschen Ergebnis gelangt wäre, da an diesem Tag bei 0,08% Blutzucker nicht weniger als 120 g Zucker ausgeschieden wurden.

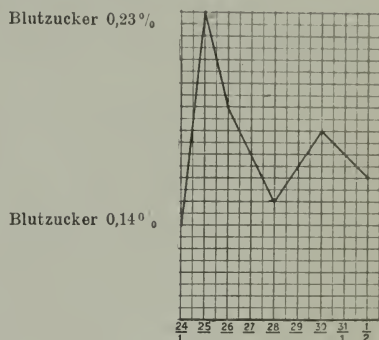
Das regelmässige Absinken des Harnzuckers kontrastiert recht hübsch gegen die „unruhigen“ Oszillationen des Blutzuckers, die ein sehr labiles Gleichgewicht andeuten. Erst nach dem 3. Dez. findet man normale Blutzuckerwerte (3. Dez. 0,12%; 4. Dez. 0,11%; 5. Dez. 0,10%; 8. Dez. 0,07%; 9. Dez. 0,09%; 10. Dez. 0,10%; 12. Dez. 0,10%; 18. Dez. 0,10%); es sind dann also stabilere Verhältnisse des Blutzuckers zustande gekommen.

Bei dieser Patientin hatte der Diabetes zwei Jahre bestanden; die Ergebnisse sprechen demnach für die Richtigkeit von Liefmanns und Sterns Angaben über die mit der Dauer der Krankheit steigende Zuckerdichtigkeit der Niere. Der folgende Versuch bringt eine weitere Bestätigung hierfür.

Bei dieser Kranken (J. M., 63 Jahre alt) bestand der Diabetes bereits mehrere Jahre. Bei Zuckerfreiheit findet man sehr erhebliche Hyperglykämie, die aber auch recht bedeutenden Schwankungen unterliegt (vgl. Kurve 8). Die Patientin wurde nur 8 Tage untersucht (Tuberculosis pulmonum).

Auch der folgende Versuch umfasst einen Fall eines langdauernden Diabetes: Die Patientin, J. P., 59 Jahre alt, ist seit 1902 zuckerkrank, ihre Krankheit ist durch Tumor abdominis (et columnae?) kompliziert. Bei Zufuhr von 75–100 g Brot nebst Gemüse, Käse, Rüben und kohlenhydratfreien Speisen steigt der Blutzuckergehalt auf 0,20%; bei Weglassung des Brots sinkt der Gehalt auf 0,13%–0,14%, und die Patientin wird zuckerfrei (vgl. Kurventafel 9, S. 140). Offenbar besteht eine gewisse dauernde Hyperglykämie ohne Glykosurie; ihre Dauer ist nicht ermittelt worden.

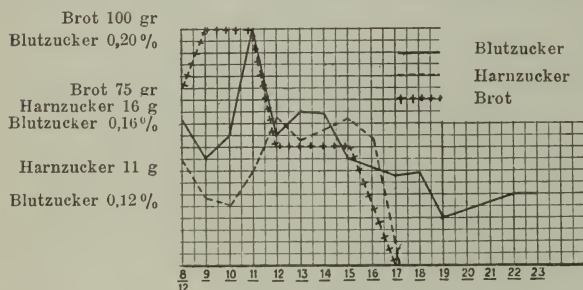
Auch die folgenden zwei Versuche mit kurzer Dauer des Diabetes sind sehr instruktiv und können als Belege für Liefmanns und Sterns Anschauungen dienen. Bei dem ersten Fall handelt es sich um eine 33jährige Zuckerkrankte, H. J., die überdies seit 3 Jahren an Ulcus ventriculi gelitten



Kurve 8

hatte. Acht Tage vor der Aufnahme in das hiesige Krankenhaus wurde Diabetes diagnostiziert. Dabei lag erhebliche Hyperglykämie und Glykosurie vor. Bei Weglassung des Brots aus der Nahrung, die sonst aus Gemüse, Käse, Preiselbeeren, Rahm, Speck und Fleisch bestand, sinkt die Hyperglykämie und Glykosurie rapid, geradezu synchron mit der Brotentziehung. Der Blutzuckergehalt fällt vorübergehend bis zur Hypoglykämie ab und bleibt später normal. Hätte man nur eine Blutzuckerbestimmung ausgeführt, etwa am 1. April bei 0,06 % Blutzucker 20 g Harnzucker ermittelt, so wäre der Fall unzweifelhaft als renaler Diabetes aufgefasst worden (vgl. Kurventafel 10, S. 141).

Der letzte Fall, bei dem es sich um infantilen Diabetes von kurzer Dauer (11 Monate) handelt, bietet besonderes Interesse. Die Patientin, A. J., 16 Jahre alt, weist keine Heredität auf; sie war ein Bauernmädchen, das recht schwere Arbeit ausgeführt hatte, bis es schliesslich matt und müde ins Krankenhaus kam. Die Kurve (Kurventafel 11, S. 142) fängt mit einem Hungertag an, wobei der Blutzucker bis 0,08 % sinkt, Harnzucker jedoch fehlt. In der folgenden Zeit wurden

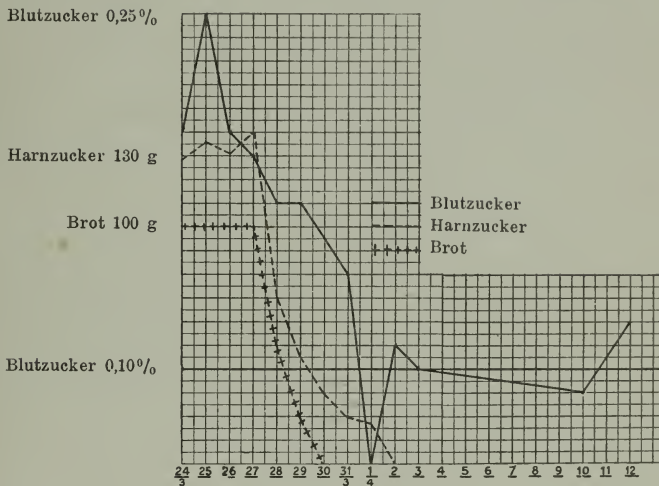


Kohlenhydrate ausschliesslich in Form von Käse, Gemüse, Preiselbeeren und Rahm gereicht, dagegen kein Brot gegeben. Die Patientin zeigte nichts bemerkenswertes, und der Blutzucker sinkt nach einem kurzen Anstieg wieder zur Norm ab. Nach einem Monat aber verändert sich das

Bild, trotzdem fortdauernd eine absolute Diabetisdiät gegeben wird. Sowohl Blutzucker wie Harnzucker steigen ganz unabhängig von der Diät in die Höhe, fallen gelegentlich wieder, um dann wieder anzusteigen. Besonders bemerkenswert ist der synchrone Verlauf der Blutzucker- und Harnzuckerkurve; derselbe zeigt an, dass die Nieren hier nicht zuckerdicht geworden sind, gleichfalls eine Bestätigung der Auffassung von Liefmann und Stern; ausserdem zeigen die Kurven recht hübsch die Brauchbarkeit der Mikromethode. Die von der Diät unabhängigen Schwankungen des Blutzuckers zeigen schwere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels an. Soweit man nach den wenigen Versuchen urteilen darf, sind eben die grossen Oszillationen des Blutzuckers beim Diabetes ein Zeichen eingreifender Anomalien. Wo solche nicht vorliegen, d. h. bei der leichten und leichteren Form, ist der Verlauf der Blutzuckerkurve viel regelmässiger, selbst da, wo die Hyperglykämie bestehen bleibt.

Es ist klar, dass man bei allem diesem den Einfluss der Nahrungsaufnahme, d. h. die alimentäre Hyperglykämie, zu berücksichtigen hat. In den obigen Versuchen wurden deshalb die Blutproben vor den Mahlzeiten

entnommen. In einem Fall, bei der Patientin H. J. (vgl. Kurventafel 10), wurde am 25. März eine Blutprobe nach der Mahlzeit genommen; in diesem Falle fand man auch 0,25 % Blutzucker, während Tags zuvor und Tags nachher 0,20 % ermittelt wurden, trotzdem die Kohlenhydratzufuhr an allen 3 Tagen die nämliche war. Dass selbst bei absoluter Diabetesdiät der Blutzucker tatsächlich nach der Mahlzeit steigt, beweist ein Versuch an derselben Patientin H. J. Vor dem Frühstück wurde 0,10 % Blutzucker gefunden, eine halbe Stunde nach demselben 0,14 %, eine halbe Stunde später 0,14 %. Bei derselben Patientin wurden später die Schwankungen des Blutzuckers nach den Mahlzeiten genauer verfolgt. Am 14. Juni 1910 wurde morgens nüchtern **0,14 %** Blutzucker gefunden. Schon $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Frühstück stieg der Blutzucker auf **0,17 %** um dann wieder abzusinken. Um 12 Uhr 30 Min. wurden **0,11 %**



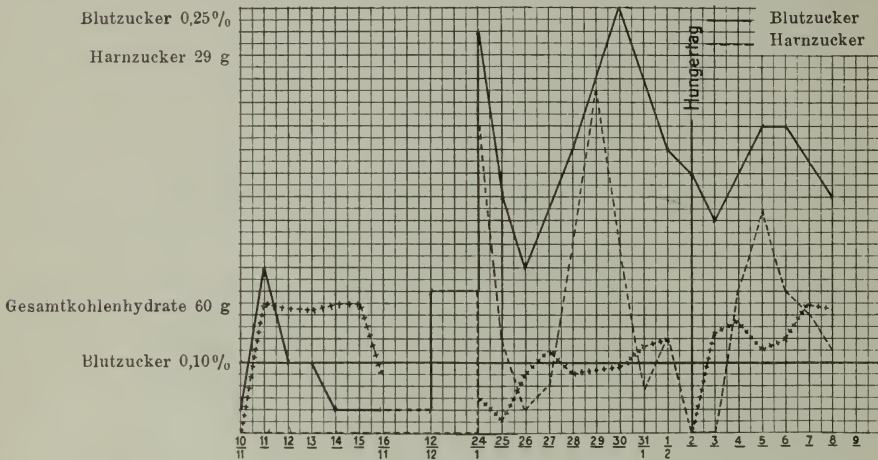
Kurventafel 10.

gefunden. Um 1 Uhr — eine halbe Stunde nach dem Mittagessen — war aber der Blutzuckergehalt schon wieder auf **0,19 %** gestiegen. Man findet also durchweg schon ganz kurze Zeit nach der Nahrungsaufnahme ein beträchtliches Ansteigen des Blutzuckers. (Der Versuch wurde am 18. Juni mit demselben Erfolg wiederholt). Was hierbei ganz besonders frappiert, ist die Tatsache, dass die Patientin zum Mittagessen hauptsächlich nur Eiweiss und Fett ohne Brot erhielt (100 g Fleisch, 1 Ei, 130 g Spinat mit 3,03 % Kohlenhydraten), während sie zum Frühstück 60 g Brot, 40 g Butter und 150 ccm Kaffee bekam. (Vgl. Kurventafel 12, S. 143.) Die Diskussion dieser merkwürdigen Ergebnisse muss wohl noch unterbleiben, bis ein reichlicheres Tatsachenmaterial vorliegt. Leider hat Leire aus äusseren Gründen keine weiteren Untersuchungen hierüber ausführen können, wozu diese Ergebnisse dringend auffordern, denn es wäre von grosser Bedeutung, feststellen zu können, wie sich der Blutzucker nach der Aufnahme von kohlenhydrathaltiger

und kohlenhydratfreier Nahrung verhält¹⁾. Man darf annehmen, dass man hierdurch der Frage nach der Zuckerbildung aus Eiweiss und Fett näher treten kann.

Über das Verhalten des Blutzuckers nach Zufuhr von Glykose (150 g), besitzen wir schon einige Bestimmungen von Gilbert und Boudouin²⁾. Bei der leichten Form von Diabetes (Harnzucker 17,5 g) war der ursprüngliche Blutzuckergehalt 0,14 %, eine Stunde nach der Einnahme von Zucker 0,29 %; in einem anderen Falle waren die betreffenden Werte 0,14 % und 0,36 %. Beim Hunger war hier der Harn zuckerfrei.

Bei „Glycosurie continuée“ mit Spuren von Harnzucker wurden folgende Blutzuckerwerte ermittelt: Vor der Zuckeraufnahme 0,12 %, eine



Kurventafel 11.

Stunde nach derselben 0,25 %, eine Stunde später 0,20 %, nach drei Stunden 0,10 %. In einem anderen Fall von Glykosurie continuée mit 250 g Harnzucker ergab sich vor der Darreichung des Zuckers 0,30 %, nach derselben 0,64 %; 5 Monate früher waren 0,24 % und 0,58 % gefunden worden. In einem ähnlichen Falle mit 134 g Harnzucker waren die Blutzuckerwerte 0,44 % (der ursprüngliche Wert), 0,53 % (eine Stunde nach der Zuckereinnahme), 0,58 % (eine Stunde später); in einem anderen mit 129 g Harnzucker 0,36 % und 0,51 %; in einem dritten Fall mit 310 g Harnzucker 0,39 % und 0,57 %. Auch die ursprünglichen Werte sind hier ungewöhnlich hoch, doch findet man immer, sowohl bei leichten wie bei schweren Formen, eine erhebliche Vermehrung des Blutzuckers. So wertvoll aber auch diese Ergebnisse sind, so können sie doch nicht Untersuchungen über das Verhalten des Blutzuckers nach Einnahme von gewöhnlicher Kost und spezi-

¹⁾ Untersuchungen hierüber sind jetzt im Gange.

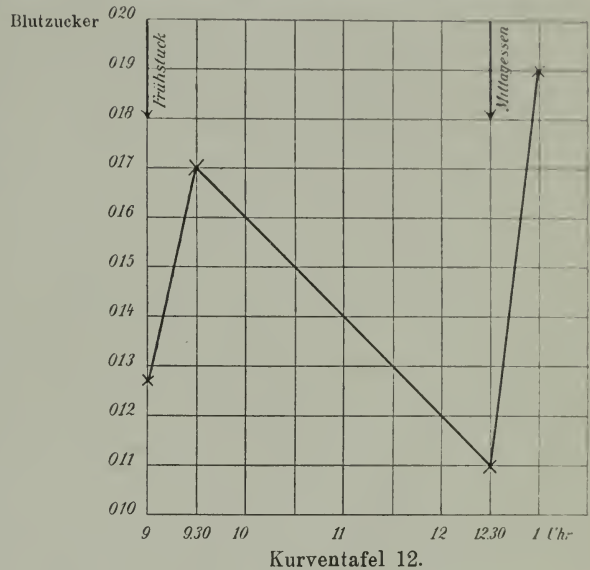
²⁾ Gilbert und Boudouin, C. r. soc. biol. 2. 458. 1909.

fischer Diabetikerkost ersetzen. Insbesondere wird man auch seine Aufmerksamkeit auf die bei Diabetikern mit Vorteil angewendeten kohlenhydrathaltigen Nahrungsmittel, z. B. Hafer und Gemüse, richten müssen.

Schliesslich ist daran zu erinnern, dass auch sämtliche übrigen Momente, die den normalen Blutzuckergehalt zu beeinflussen vermögen, für die diabetische Hyperglykämie von Bedeutung sein können, und wohl auch sind. Z. B. ist bekannt, dass psychische Einflüsse die Zuckerausscheidung vermehren können. Mein Kollege, der Professor der Ophthalmologie Ahlström, hat gefunden, dass die Zuckerausscheidung bei Kataraktoperationen in die Höhe geht, um nachher wieder zu sinken. Wahrscheinlich ist auch hier der Blutzuckergehalt erhöht. Die Bedeutung der Aussentemperatur, der Muskulararbeit usw. verdient ebenfalls genauer studiert zu werden, und die Mikromethode bietet dafür ein geeignetes Hilfsmittel. Mit Beziehung auf Glykosurie liegen schon zahlreiche Beobachtungen hierüber vor.

Das wichtigste Ergebnis der neueren Blutzuckeruntersuchungen beim Diabetes bleibt Liefmanns und Sterns Befund über die geringe Hyperglykämie bei vielen Formen von Diabetes, sowie die Zuckerdichtigkeit der Niere nach längerer Dauer des Diabetes,

Ergebnisse, die besonders durch Leires Beobachtungen bestätigt und erweitert worden sind. Doch haben Liefmann und Stern bei ihrer Erklärung dieser Verhältnisse zuviel Gewicht auf die Niere gelegt und die Rolle der zuckerproduzierenden Organe unterschätzt. Bekanntlich ist die normale physiologische Blutzuckerkonzentration sehr fein reguliert; Zucker geht immer aus dem Blut fort und ebenso viel Zucker wird ständig neu in das Blut übergeführt. Besonders deutlich ist dies Verhalten bei der Phloridzinvergiftung zu sehen, bei welcher der Blutzuckergehalt trotz beträchtlicher Zuckerausscheidung ganz unverändert bleibt. Wenn also bei Diabetes die Blutzuckerkonzentration erhöht ist, so muss das bedeuten, dass die Gleichgewichtslage zwischen Blutzuckerkonzentration und Zuckerbildung verändert worden ist, z. B. die zuckerproduzierenden Organe nicht mehr auf 0,10 %, sondern auf 0,15 % Blutzucker eingestellt sind. Bei dieser Hyperglykämie halten die Nieren aber nicht dicht, Zucker wird ausgeschieden und folglich ebenso viel neu gebildet, und



es muss — wie bei der Phloridzinglykosurie — dann kontinuierlich Zucker ausgeschieden werden. Man kann demgemäs sogar die Phloridzinglykosurie als einen Diabetes betrachten, bei dem die Nieren auf einen hypoglykämischen Wert eingestellt sind. Die Richtigkeit dieser Auffassung geht ganz überzeugend aus den Verhältnissen bei Hyperglykämie ohne Glykosurie hervor. Mit der Zeit werden auch die Nieren — gleich den zuckerproduzierenden Organen — auf den erhöhten Blutzuckerwert eingestellt, und es wird demnach kein Zucker mehr ausgeschieden. Der Blutzuckerwert bleibt desungeachtet unverändert. Wäre anderseits hier kein Gleichgewicht eingetreten, so müsste er fortwährend steigen, bis schliesslich die Nieren nicht mehr dicht halten können, und man müsste dann Glykosurie mit noch höherer Hyperglykämie finden.

Bei Coma und Urämie steigt aber tatsächlich doch der Blutzuckergehalt sehr hoch, ohne dass Zucker ausgeschieden wird. Ist nach allem vorhergehenden die Zuckerdichtigkeit der Nieren die Ursache der Hyperglykämie, so kann dieser Zustand demnach nur von ganz kurzer Dauer sein, weil bei kontinuierlicher Überproduktion von Blutzucker ohne entsprechende Ausfuhr desselben durch die Nieren die Blutzuckerkonzentration sehr bald ganz exorbitante Werte erreichen müsste. Nehmen wir z. B. an, dass 100 g Zucker ausgeschieden werden sollen. Werden nun die Nieren infolge Coma in kurzer Zeit zuckerdicht, so muss das Blut im Verlaufe von 12–24 Stunden jene 100 g Zucker aufnehmen, was bei 5 Liter Blut 2% Blutzucker entspricht. Es ist möglich — und ein Blutzuckergehalt von 1% ist tatsächlich nachgewiesen worden —, dass diese Eventualität für eine sehr kurze Zeit zutrifft, doch werden derartige Fälle immer Ausnahmen bilden. Eine Hyperglykämie von 0,4%, die doch schon einem sehr hohen Wert entspricht, bedeutet dagegen nur einen Zuschlag von 15 g Blutzucker, also eine Menge, die keineswegs mit der bei schweren Formen von Diabetes gewöhnlichen Zuckerausscheidung von 100–300 g harmoniert. Es bleibt also nur die Annahme übrig, dass auch beim Diabetes ein Gleichgewicht zwischen Blutzuckerkonzentration und Zuckerbildung sich einstellt. Dass dieses Gleichgewicht ein labiles sein kann und wohl auch ist, soll zugegeben werden und findet in Leires Untersuchungen unzweifelhafte Bestätigung.

Es darf nicht befremden, dass der physiologische Gleichgewichtsbegriff derart auch beim Diabetes herangezogen werden kann. Abgesehen davon, dass alle möglichen Übergänge zwischen Diabetes, diabetischen Anlagen und physiologischen Zuständen als möglich erscheinen und auch tatsächlich gefunden worden sind, wie die Lehrbücher über Diabetes — insbesondere dasjenige von Frerichs — bezeugen, trifft vor allem auch die für den Diabetes so erfolgreiche These Cl. Bernards zu: „c'est la physiologie qui doit éclairer la pathologie“.

Kapitel XI.

Der Ursprung des Blutzuckers.

Die Tatsache, dass der Blutzucker nach Leberexstirpation nicht vollständig aus dem Blute verschwindet, beweist, dass das Leberglykogen bzw. andere Bestandteile der Leber nicht ausschliesslich die Muttersubstanz desselben bilden. Dass anderseits die Leber doch an der Bildung des Blutzuckers mitbeteiligt ist, geht wiederum daraus hervor, dass die Leberexstirpation konstant ein Sinken des Blutzuckergehaltes mit sich bringt. Was aber neben der Leber noch als Lieferant des Blutzuckers in Betracht zu ziehen ist, ist schwer, exakt zu ermitteln. Man darf zunächst vermuten, dass das Muskelglykogen eine dieser Muttersubstanzen ist; trifft aber die von vielen Forschern nachgewiesene Verminderung des Blutzuckergehaltes beim Durchgang des Blutes durch den Muskel zu, so muss man von dieser Möglichkeit absehen. Denkbar wäre allerdings, dass das Muskelglykogen ein Reservedepot bildet, das bei Leberinsuffizienz in Aktion tritt. Ferner hat man an die noch unbekannten Zuckerdepots zu denken, deren Existenz besonders bei den Versuchen über Zuckereinjektion (S. 75) recht überzeugend hervortrat.

Etwas genauere Kenntnisse besitzen wir über die Bedeutung der Leber. Wir wissen, dass das Leberglykogen eine Muttersubstanz des Blutzuckers ist, dass aber auch bei völliger Abwesenheit derselben, wahrscheinlich durch die Vermittlung der Leber, fortdauernd sogar überschüssiger Blutzucker gebildet werden kann. Aus guten Gründen hat man hierbei vorzugsweise an das Eiweiss als Muttersubstanz des Blutzuckers zu denken; doch soll hier auf diese Verhältnisse nicht weiter eingegangen werden. Blutzuckerbestimmungen liegen nicht vor, und wenn auch die Herkunft des Harnzuckers über den Ursprung des Blutzuckers Entscheidung bringen kann, liegt trotzdem kein Grund vor, diese Fragen auch hier aufzurollen, sondern der Hinweis auf die Handbücher über Diabetes mag genügen. Embden¹⁾ fand bei Durchspülung von völlig glykogenfreien Hundelebern mit Hunde- und Rinderblut Zunahmen des Blutzuckers um 180—200% und Lattes²⁾ unter gleichen Umständen sogar solche um 2—300%, was beides auf noch unbekannte Muttersubstanzen in der Leber hinweist. F. Kraus jr., Iwanow, Masing³⁾ u. a. haben nachgewiesen, dass bei der Durchströmung der überlebenden Leber, besonders in der ersten Zeit, reichlich Zucker die Leber verlässt.

Das Leberglykogen bedarf noch der Erörterung. Seit Cl. Bernard spielt es als Muttersubstanz des Blutzuckers eine ebenso wichtige wie umstrittene Rolle. Die tote Leber bildet, wie Cl. Bernard gefunden hat, aus Glykogen Zucker und die Zuckerbildung wird durch ein diastatisches

¹⁾ Embden, Hofmeisters Beitr. 6. 44. 1904.

²⁾ Lattes, Biochem. Zeitschr. 20. 215. 1909.

³⁾ Masing, Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. 69. 431. 1912.

Enzym vermittelt (Cl. Bernard). Diese postmortale Zuckerbildung führte Cl. Bernard zu der Annahme ähnlicher fermentativer Vorgänge auch im Leben. Sein Hauptbeweis für diese Annahme war der höhere Zuckergehalt des Leber-venenblutes gegenüber dem Portablut. Zwar wurde die Richtigkeit dieser Beobachtungen und Folgerungen später besonders von Pavy¹⁾ bestritten, doch wird jetzt eine vitale Zuckerbildung auf Kosten des Leberglykogens allgemein angenommen, wenn sich auch exakte Beweise für die Richtigkeit dieser Auffassung nicht erbringen lassen. Sie sind aber sehr wünschenswert und neben ihnen wäre die Beantwortung der Frage nach dem Mechanismus dieser Zuckerbildung besonders wichtig, da bekanntlich in der Leber zwei entgegengesetzte Prozesse: Glykogenbildung aus Zucker und Zuckerbildung aus Glykogen ablaufen, und zwar gleichzeitig.

Selbst wenn man die vitale Zuckerbildung aus Glykogen zugibt, so ist damit noch nicht erwiesen, dass dieser Vorgang und die postmortale Zuckerbildung aus Glykogen gleichartig sind. Mehrere Forscher wie Dastre, Noel-Paton, Cavazzani, Mc. Guigan und Brooks erklären die vitale Zuckerbildung durch eine besondere Tätigkeit des Protoplasmas. Denkbar ist weiter, dass vital die Blutdiastase die Zuckerbildung besorgt, während die Leberdiastase als ein autolytisches Enzym erst nach dem Tode auftritt.

Um der Lösung dieser Fragen näher zu kommen, versuchte man den Fermentgehalt bei experimentellen Diabetesformen an exstirpierten und von Blut befreiten Lebern zu bestimmen (Bang, Ljungdahl und Bohm¹⁾). Zweifellos kommt zuweilen in vivo ein vermehrter Glykogenumsatz vor — Piqure z. B. ist bei Glykogenmangel unwirksam —; wäre nun der Umsatz von einer Leberdiastase abhängig, so könnte man hoffen, vielleicht auch post mortem einen gegenüber der Norm vermehrten Diastasegehalt nachweisen zu können. Die Versuche von Bang, Ljungdahl und Bohm zeigten auch ganz richtig in vielen Fällen einen solchen erhöhten Fermentgehalt an, und Zegla²⁾ bestätigte bei Nachprüfung diese Befunde und erweiterte sie zudem für die Adrenalinglykosurie. Dagegen konnten Starkenstein³⁾, sowie Schirokauer und Wilenko⁴⁾ meine Resultate nicht bestätigen, und Starkenstein⁵⁾ auch nicht diejenigen Zeglas bei der Adrenalinglykosurie.

Ich gebe zu, und habe es schon damals hervorgehoben, dass meine Methodik mit recht vielen Fehlerquellen behaftet war. Z. B. ist der Glykogengehalt wechselnd, zugesetztes Glykogen ist nicht mit präformiertem gleichwertig, das Auswaschen des Blutes und der Lymphe (welche Diastase enthalten) ist sehr schwer exakt auszuführen, auch die Individualität der Tiere, Jahreszeit u. dgl.

¹⁾ Bang, Ljungdahl und Bohm. Hofmeisters Beitr. 9. 408. 1907. 10. 1 und 312. 1907.

²⁾ Zegla, Biochem. Zeitschr. 16. 111. 1909.

³⁾ Starkenstein, Ebenda 24. 191. 1910.

⁴⁾ Schirokauer und Wilenko, Zeitschr. f. klin. Med. 70. 3. u. 4. Heft. 1910.

⁵⁾ Starkenstein, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 10. 1. 1911.

spielen eine Rolle. Die Befunde z. B. bei der Piqure zeigten Abweichungen untereinander, für die ich allerdings eine Erklärung zu geben versuchte, kurz es ist nicht schwer, Einwände gegen die Methodik und Ergebnisse zu finden, wie ich ja auch selbst schon solche herangezogen hatte. Dennoch bin ich nach wie vor der Meinung, dass meine Befunde nicht widerlegt sind. Z. B. hatte Starkenstein die Tiere durch Verblutung getötet, ein Moment, das nach meinem Befunde eben zur vermehrten Diastasebildung führt. Dagegen sind die Versuche mit Fehlerquellen behaftet, an die zwar bis jetzt niemand gedacht hat, die aber von prinzipieller Bedeutung ist. In ihr findet man aber auch den Schlüssel, der die Zuckerbildung aus Leberglykogen grundsätzlich erschliesst.

Bekanntlich hat man die Glykogenbildung aus Zucker an überlebenden Lebern von warmblütigen Tieren vergebens zu erzielen versucht, und erst als man diese Versuche bei Kaltblütern (Schildkröten) anstellte, gelang es nach Durchströmung mit zuckerhaltigem Blute eine beträchtliche Glykogenbildung nachzuweisen (Grube).

Ganz ebenso verhält sich die Sache bei der vitalen Zuckerbildung aus Glykogen, die mit Erfolg nur an kaltblütigen Tieren studiert werden kann. Die Ursache hierfür ist zweifellos die Tatsache, dass die überlebende Leber von Kaltblütern ihre Vitalität anscheinend recht lange unverändert beibehält. So kann man z. B. die ausgeschnittene Leber von *Rana esculenta* oder noch besser von *Rana fusca* mehrere Tage in Ringerscher Lösung bei nicht zu hoher Temperatur lebend erhalten, wenn die Lösung mit Luft oder Sauerstoff versehen wird¹⁾. Das Kriterium der Vitalität bilden hier, wie auch bei Muskelversuchen, die übereinstimmenden osmotischen Eigenschaften. Die Leber erhält ihr Gewicht in isotonischer Lösung unverändert, gibt in hypertonischer Wasser ab und nimmt umgekehrt in hypotonischer Wasser auf. Beim Tode geht diese Semipermeabilität verloren. In einer Beziehung aber unterscheiden sich die Leberzellen von Blutkörperchen, Muskeln usw.: sie sind für Traubenzucker aktiv durchlässig. Es ist bemerkenswert, dass die Kaninchenleber sich ebenso verhält, wie z. B. die Versuche mit intravenöser Zuckerinjektion erwiesen haben.

Eben die Zuckerausscheidung ist als ein lebendiger Vorgang zu betrachten; die Salze der Leber werden nämlich nicht ausgeschieden.

In meinen Versuchen²⁾ wurde die Froschleber 6 bis 8 Stunden in Ringerscher und anderen Lösungen gehalten. Da die Versuche im Herbst und Winter ausgeführt wurden, waren die Lebern gewöhnlich glykogenreich; andere wurden nicht berücksichtigt. Die Versuchstemperatur war nicht zu hoch, etwa 18° C. Da die osmotischen Versuche lehrten, dass die Lebern bei dieser Temperatur noch nach 3 Tagen unverändert waren, ist die Folgerung erlaubt, dass die Froschlebern lebend untersucht worden sind. Die Leber

¹⁾ Overton, Nagels Handbuch 2. 846. 1906—1907.

²⁾ Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen.

von *Rana esculenta* und *Rana fusca* besteht meistens aus drei Lappien, deren Glykogengehalt übereinstimmt und deren Einzelgewicht zwischen 0,5 und 1,0 g liegt. Der eine Lappen konnte also zur Kontrolle benutzt werden, die beiden anderen dienten zur Bestimmung der Zuckerproduktion unter den gegebenen Bedingungen oder umgekehrt.

Es zeigte sich nun alsbald, dass die Leberlappen nach mehrstündigem Aufenthalt in Ringerscher Lösung nur ganz geringe Spuren von Zucker enthielten, und zwar etwa dieselbe Menge wie die entsprechenden auf Zucker verarbeiteten Kontrolllappen, z. B. 4 bis 5 mg, ausnahmsweise über 10 mg (bis 14 mg maximal), während die Lappen anderseits doch etwa 100—200 mg Glykogen enthalten. Diese Beobachtung ist nicht neu, denn Schiff fand schon vor mehr als 50 Jahren, dass die Leber von Winterfröschen keinen Zucker bildet. Schiffs Wahrnehmung ist aber vergessen und sie ist auch nicht streng richtig, denn tatsächlich bildet die Ringerleber etwas Zucker, der aber zum grösseren oder geringeren Teil ausdiffundiert. Die Summe des ausdiffundierten und des noch in der Leber sich vorfindenden Zuckers, vermindert um den präformierten Zucker, entspricht dem neugebildeten Zucker. Er beträgt durchschnittlich 3—5 p. m., eine Menge (10—30 mg), die ganz genau durch meine neue Reduktionsmethode bestimmt werden konnte. Ob diese Menge — auf 24 Stunden umgerechnet etwa 20—40 mg — der normalen Zuckerbildung des Winterfrosches entspricht, ist schwer zu sagen. Das Leberglykogen — 200 bis 300 mg — persistiert beim Frosche bis zum Frühjahr; doch kann selbstverständlich eine Neubildung von Glykogen vorkommen. Die Zuckerbildung auf 100 g Mensch berechnet (das Gewicht des Frosches [*R. esculenta*] ist gleich 100 g) beträgt etwa 1000 mg in 24 Stunden.

Wenn sonach die überlebende Froschleber nur sehr wenig Zucker bildet, so fragt es sich nun weiter, wie sich die postmortale Zuckerbildung der Leber verhält. Tatsächlich tritt beträchtliche Zuckerbildung auf, wenn die Leber, in Brei verwandelt, mit etwas Wasser angerührt wird. Bei Zimmertemperatur wurden nach 6—8 Stunden 15‰—30‰ Zucker gefunden, was einem Glykogenumsatz von etwa 20—30 % entspricht. Dieses Ergebnis stimmt recht gut zu Pavys Auffassung, dass die postmortale Zuckerbildung nicht als Beweis einer vitalen fermentativen Zuckerbildung herangezogen werden kann.

Bei der Tötung der Leber tritt also eine — wenn man will — „autolytische“ Diastase in Aktivität. Folgende Möglichkeiten sind hier denkbar:

1. Das Blut enthält Diastase, die bei der Breibildung mit dem Leberglykogen in Berührung kommt. Diese Eventualität kann aber die Zuckerbildung nicht ganz erklären, weil von der Aorta aus mit Ringerscher Lösung gut ausgespülte Leber unversehrt in Ringerscher Lösung wenig, als Brei in Wasser dagegen reichlich Zucker bildet¹⁾.

¹⁾ Bei *Rana fusca* findet man aber auch hierbei nur dieselbe Zuckermenge, wie bei der Ringerleber, und bei *Rana esculenta* nur eine mässige Vermehrung, wenn das Blut vollständig entfernt wird.

2. Das Enzym wird neugebildet. Entweder muss dann die sterbende Leber oder die schon getötete diese Fähigkeit besitzen; von vornherein ist es aber sehr unwahrscheinlich, dass tote Zellen Fermente sezernieren sollen. Diese Möglichkeiten lassen sich in der Weise studieren, dass man die Leberzellen momentan tötet ohne das eventuell gebildete Ferment zu schädigen. Bringt man die Leberlappen in überschüssigen Alkohol und zerdrückt sie darin mit einem Pistill, so werden sie augenblicklich getötet, ein etwa darin vorhandenes diastatisches Enzym wird aber nicht geschädigt. Entfernt man nun den Alkohol und versetzt das Leberpulver mit Wasser, so zeigt sich, dass nur sehr wenig Zucker gebildet wird, weniger sogar als von der Ringerleber, und die Folgerung scheint demnach berechtigt, dass die sterbende Leber Diastase bildet. Demnach wäre ein solcher Schluss falsch! Verwandelt man nämlich die Leber zuerst in Brei und wartet einige Zeit, bevor man den Alkohol zusetzt, so findet nach der Alkoholbehandlung gleichfalls nur eine unerhebliche Zuckerbildung statt. Stellen wir diese Tatsachen einander gegenüber: der Leberbrei ohne Alkoholbehandlung bildet reichlich Zucker, nach Alkoholbehandlung aber nur wenig, und erinnern wir uns weiter, dass der Alkohol die Diastase nicht schädigt, so bleibt nur die Annahme zurück, dass der Alkohol einige für die Fermentwirkung fördernde Verbindungen entfernt hat. So ist es auch in der Tat. Wurde nämlich das Alkoholextrakt zu der alkoholbehandelten Leber hinzugefügt, so war die Zuckerbildung mindestens ebenso ausgiebig wie bei Leberbrei mit Wasser ohne Alkoholbehandlung. Folgender Versuch ist typisch: Von 3 Leberlappen A, B und C von etwa dem gleichen Gewicht (0,9 g) wurde A in Brei übergeführt und mit 20 ccm Wasser versetzt, B nach Alkoholbehandlung mit 20 ccm Wasser versetzt und C ebenfalls nach Alkoholbehandlung mit 20 ccm Wasser und dem Alkoholextrakt von B und C versetzt. Nach 6 Stunden wurde gefunden: in A = 29,8 mg Glykose, in B = 10,0 mg und in C = 35,0 mg Glykose.

Der Alkohol entzieht also eine aktivierende Substanz. Von Diastase aktivierender Substanzen kommt hauptsächlich nur eine in Betracht, nämlich Kochsalz. Aus den übereinstimmenden Befunden verschiedener Verfasser geht hervor, dass Ptyalin nach vollständiger Entfernung des Kochsalzes gänzlich inaktiv ist, und dass ein Zusatz von $\frac{1}{100\,000}$ Natriumchlorid genügt, um beinahe optimale Wirkung zu erzielen (Bang¹⁾. Die Vermutung lag demnach nahe, dass bei den Leberversuchen der Alkohol das notwendige Kochsalz grösstenteils entfernt hatte, und das Experiment bestätigte diese Annahme. In einem Versuche wurden zwei Leberlappen A (0,200 g) und B (0,200 g) mit Alkohol einige Stunden extrahiert und schliesslich mit 20 ccm Wasser (A) bzw. 20 ccm 0,85proz. Kochsalz-Lösung (B)

¹⁾ Bang, Biochem. Zeitschr. 32. 417. 1911.

versetzt. Nach 15 Stunden wurde gefunden: in A = **3,4** mg Glykose, in B = **22,0** mg Glykose. Zahlreiche andere Versuche haben dieses Ergebnis bestätigt; auf die vielen, z. T. sehr bemerkenswerten Einzelheiten dieser Experimente kann ich hier nicht eingehen.

Die wesentlichen Befunde sind also: die unversehrte Leber bildet nur sehr wenig, nach Aufhebung der Integrität der Leberzellen hingegen viel Zucker; entfernt man das Kochsalz, so bildet sie auch als Brei keinen Zucker. Aus ihnen lässt sich der wichtige Schluss ziehen, dass die unversehrte Leber nur einer sehr beschränkten Zuckerbildung fähig ist wegen Mangels an den nötigen Aktivatoren. Sie enthält jedoch unzweifelhaft genügend Diastase, wie die Alkoholversuche zeigen; die Diastase ist aber latent. Diese Folgerung lässt sich weiter experimentell stützen. In einem Versuch wurde die Leber mit isotonischer Rohrzuckerlösung von der Aorta aus gründlich ausgewaschen. Der Lappen A (0,720 g) wurde mit 10 ccm Wasser, B (1,112 g) mit 20 ccm Wasser + 0,1 ccm 26proz. Kochsalzlösung und C (1,774 g) nach zweimaliger Auswaschung mit Alkohol ebenfalls mit 20 ccm Wasser + 0,1 ccm Kochsalzlösung versetzt. Nach 8 Stunden 45 Minuten wurde gefunden: in A **6,25** mg Glykose, in B **15,4** mg Glykose und in C **35,8** mg Glykose. In einem aliquoten Teil von B wurde der präformierte Zucker bestimmt; er betrug = 2,0 mg Glykose auf die Gesamtmenge ungerechnet. Die prozentische Zuckerbildung war in A = **6,9**‰, in B = **12**‰ und in C = **20**‰. Folglich ergab A nur etwa soviel Zucker, wie gewöhnlich in der unversehrten Ringerleber gebildet wird. Nach Zusatz von Kochsalz steigt die Zuckerbildung um **100** % und nach Entfernung der Lipide und der hemmenden Phosphate um **200** %.

Diese Bedeutung besonders der Leberlipide wurde in zahlreichen Versuchen sicher gestellt. Ich möchte als Beispiel folgenden Versuch anführen. Leber von *Rana esculenta*¹⁾ mit Ringerlösung ausgespült; A in Ringerlösung suspendiert lieferte **9,5**‰ Zucker, B als Brei mit 20 ccm Wasser digeriert **12,1**‰ und C nach Alkoholbehandlung mit 20 ccm Wasser + 0,05 ccm 26proz. Kochsalzlösung **25,4**‰. Der Leberbrei bildet also nur recht wenig mehr Zucker als die unversehrte Ringerleber; nach Alkoholbehandlung aber findet eine bedeutend grössere Zuckerbildung statt. Folglich ist die unversehrte Leber nur einer beschränkten Zuckerbildung fähig. 1. wegen Mangels an Aktivatoren und 2. wegen der Gegenwart von Hemmungskörpern, vor allem von **Lipiden**, 3. schliesslich spielt die Reaktion eine wichtige Rolle.

Durch die eben referierten Versuche — welche selbstverständlich in grösstem Massstabe durch Kontrollen ergänzt wurden — ist nicht nur die

¹⁾ Bei *Rana fusca* liegen merkwürdigerweise die Verhältnisse etwas anders; die quantitativen Unterschiede sind meistens nur gering.

ausgiebige postmortale Zuckerbildung erklärt, sondern auch die Fehlerquelle bei meinen und meiner Schüler Versuchen aufgefunden worden: der Leberbrei wurde mit Kochsalzlösung versetzt. Dass jene Versuche desungeachtet nicht ohne Wert bleiben, zeigt die Tatsache, dass auch gewisse Hemmungs- vorrichtungen mit im Spiele sind, die aber anderseits die prinzipielle Bedeutung des Kochsalzes nicht vermindern können. Hierbei ist freilich zu berücksichtigen, dass man die Ergebnisse an kaltblütigen Tieren nicht direkt auf warmblütige übertragen darf.

Die Leberzellen enthalten also reichliche Mengen von Diastase. Wenn desungeachtet die Zuckerbildung vital nur ganz beschränkt ist, so liegt das daran, dass einerseits nicht genügend Kochsalz vorhanden ist, während anderseits die hemmenden Phosphate und besonders die Lipoide vorkommen. Die Phosphate sind teils frei, teils ist die Phosphorsäure (und das Kali) an Eiweiss gebunden. Aus dieser Verbindung können sie jedoch in verschiedener Weise freigemacht werden, wie besonders Versuche an Blutkörperchen zeigen. Osmotische Versuche lehren, dass die Leberzellen, wie alle übrigen Tier- und Pflanzenzellen für Salze impermeabel sind; für die Muskeln machte dagegen Overton¹⁾ während der Erregung eine kurz vorübergehende aktive Permeabilität für Salzionen wahrscheinlich, die dann den sogenannten Aktionsstrom bewirkt (verschiedene Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen). Für Leberzellen darf man eine ähnliche aktive Tätigkeit voraussetzen, um so mehr, als das Sekretionsprodukt der Leber, die Galle, konstant Kochsalz enthält. Die Leberzellen vermögen also sowohl Kochsalz aufzunehmen wie auszuschcheiden, und hierdurch, sowie durch Hemmungs- vorrichtungen der Zellen, die eine weitere Variable bilden, können die Leberzellen die Zuckerproduktion aus Glykogen bei einer konstanten Fermentmenge sogar sehr fein regulieren. Im übrigen ist es recht bemerkenswert, dass so verschiedenartige Phänomene, wie Zuckerbildung und Muskelzuckung nach einem grundsätzlich identischen Mechanismus zustande kommen können. Denn auch die Erregbarkeit der Muskeln ist von der Gegenwart der Salze in dem umgebenden Medium abhängig.

In dieser Beziehung sind die Befunde von besonderem Interesse, dass die Leberlappen in isotonischer Phosphat- oder Mannitlösung Erregung nicht mit derselben Zuckerbildung beantworten wie die Ringerleber, und dass auch der Muskel unter denselben Bedingungen nicht erregbar ist.

Ist die vorstehende Erklärung richtig, so müsste eine Erregung der Ringerleber eine gegenüber der Norm vermehrte Zuckerproduktion bewirken, ebenso wie man die vermehrte Zuckerbildung der Leber beim lebenden Tiere z. T. durch die Salzdifffusion erklärt hat. Auch ist es klar, dass positive Versuche mit Ringerlebern eine wichtige Bestätigung für die vorgetragene Hypothese über den Mechanismus der intravitalen Zucker-

¹⁾ Overton, Pflügers Arch. 105. 176. 1904.

bildung bilden müssten. Nach der elektrischen Erregung der Ringerleber findet man aber keinen Unterschied in der Zuckerbildung gegenüber dem Kontrollversuch, was freilich nicht verwundern kann, weil man durch elektrische Erregung der Lebernerven (Vagus) ebensowenig eine vermehrte Zuckerbildung erzielt. Man muss also solche Eingriffe benutzen, die erfahrungsgemäss Hyperglykämie durch Glykogenumsatz bewirken. Hierfür nimmt das Adrenalin eine zentrale Stellung ein; die Frage wird also lauten, wie weit ein Zusatz von Adrenalin zur Ringerschen Lösung (oder auch eine Adrenalinvergiftung des Frosches mit folgender Leberexstirpation) eine vermehrte Zuckerbildung der Leber mit sich führt. Hierüber sind zahlreiche Versuche angestellt worden.

Zuerst wurde in einer grossen Reihe die Schwankung der Zuckerbildung in den verschiedenen Leberlappen in Ringerscher Lösung studiert. Die Unterschiede sind nur klein und unwesentlich. Dann setzte man in zahlreichen Versuchen Adrenalin (1:100 000 bis 1:400 000) zu der einen Probe hinzu, während eine andere Probe als Kontrolle diente und in einer dritten Probe die Zuckerbildung des Leberbreis festgestellt wurde. In sämtlichen Versuchen konnte ohne Ausnahme festgestellt werden, dass die Adrenalinleber mehr Zucker als die Kontrollprobe bildete, dass der Zuckerüberschuss aber nur recht gering war (20—50 %¹⁾). Nur in einem Falle lieferte die Adrenalinleber über 300 % mehr Zucker als die Kontrolle.

Das konstante Auftreten des Überschusses beweist, trotz seiner Geringfügigkeit, dass bei den Adrenalinversuchen kein Zufall für die vermehrte Zuckerbildung verantwortlich sein kann, und das wurde ausserdem noch dadurch sichergestellt, dass in einigen Versuchen neben einer Adrenalinprobe 2 Leberlappen als Kontrolle verwendet wurden, in anderen aber 2 Lappen als Adrenalinproben mit einer Kontrollprobe. Wahrscheinlichkeit dafür, dass etwa das Adrenalin die Leberzellen abgetötet hätte, dürfte bei der geringen Konzentration desselben kaum bestehen; ausserdem vertrug der Frosch die gleiche Adrenalinosis gut; weiter wurde die Giftigkeit des Adrenalins für Froschmuskel festgestellt. 1:200 000 war ganz indifferent, und die Leber dürfte a priori weniger empfindlich gegen Gifte als der Muskel sein. Um schliesslich alle Fehlerquellen auszuschliessen, wurde auch eine etwaige reduzierende Fähigkeit des Adrenalins auf alkalische Kupferlösung berücksichtigt. Adrenalin, zu Leberbrei gesetzt, erwies sich als völlig wirkungslos.

Ein Zusatz von Adrenalin zu der Ringerleber bewirkt also eine vermehrte Zuckerproduktion. Zwar hätte man a priori erwarten können, dass der Glykogenumsatz ausgiebiger sein würde; nachdem aber Injektion von

¹⁾ In vielen späteren Versuchen wurde aber ein Zuckerüberschuss von 100 %—300 % gefunden, nachdem eine kleine Verbesserung der Methodik eingeführt worden war.

0,5—1,0 mg Adrenalin beim Frosch selbst gelehrt hatte, dass kein Zucker ausgeschieden wird, und dass der Blutzuckergehalt, nur auf etwa 0,06%—0,10% bis 0,12% steigt, war damit auch die Erklärung der nur unerheblichen Wirkung auf die Ringerleber gegeben. Auch Schiff hatte übrigens schon vor langer Zeit gefunden, dass die Piqure an Winterfröschen „unwirksam“ ist, d. h. keine Glykosurie bewirkt.

Ich halte also die Folgerung für berechtigt, dass Adrenalin zu der Ringerleber zugesetzt dieselbe Wirkung wie am lebendigen Tier hervorruft, und dass es gelungen ist, eine ausgeschnittene Froschleber in Ringerseher Lösung diabetisch zu machen, sofern man nur zugibt, dass für einige Diabetesformen die Pathogenese Adrenalindiabetes zutrifft. Die Adrenalinwirkung besteht darin, dass die Leberzellen für Kochsalz permeabel werden, bzw. dass gewisse Hemmungsrichtungen aufgehoben werden, oder dass beide Faktoren zusammenwirken.

Fragt man sich schliesslich, wie weit diese an Froschlebern gefundenen Ergebnisse auch für warmblütige Tiere gelten, so ist zunächst daran zu erinnern, dass man bekanntlich auch beim Frosche Glykosurie unter ähnlichen Bedingungen wie beim Kaninchen gefunden hat. Es liegt also kein Grund für die Annahme eines prinzipiell verschiedenartigen Mechanismus vor. Eine andere Frage bleibt es aber, ob man bei den Lebern warmblütiger Tiere die notwendigen Bedingungen für das Studium der vitalen Zuckerbildung findet, ob nicht vielmehr wegen der intensiveren Verbrennung bald Erstickung eintritt. Dagegen wird man wohl in der wärmeren Jahreszeit, in der die Piqure Glykosurie im Gefolge hat, bei der Froschleber eine intensivere Zuckerbildung finden, eine Erwartung, die sich z. T. als zutreffend erwiesen hat¹⁾.

Kapitel XII.

Das Schicksal des Blutzuckers. Die Glykolyse.

Das normale Schicksal des Blutzuckers ist die Verbrennung, bei Hyperglykämie ausserdem die Ausscheidung durch die Nieren. Diese letztere Eventualität ist im vorstehenden bereits besprochen. Über die Verbrennung des Zuckers wissen wir leider so gut wie nichts ausser der Tatsache, dass der Zucker vollständig und sogar leichter als die übrigen Nahrungsstoffe verbrannt

¹⁾ In letzter Zeit teilte Masing (l. c.) Versuche mit Kaninchenlebern mit, in denen er bei Durchströmung mit Blut, nach Aufhören der anfänglichen Zuckerbildung, durch Zusatz von Adrenalin, von Blausäure und bei Abkühlung eine weitere Zuckermobilisierung der Leber festgestellt hat. Masing erklärt die Wirkung des Adrenalins aus der verminderten Sauerstoffzufuhr wegen der Kontraktion der Gefässe. Das dürfte jedenfalls bei meinen Versuchen nicht das entscheidende Moment darstellen. Es erscheint überhaupt sehr zweifelhaft, ob man unter anderem wegen der fehlenden Glykogenbildung der überlebenden Kaninchenleber Schlüsse auf die Verhältnisse in vivo ziehen darf.

wird, und zwar deshalb, weil er der sauerstoffreichste und kohlenstoffärmste Nahrungsstoff ist.

So bedarf es im wesentlichen nur noch der Besprechung jener Umwandlung des Zuckers im Blute, die man als „Glykolyse“ bezeichnet.

Wie die Kenntnis der meisten anderen grundsätzlich wichtigen Tatsachen, verdanken wir Cl. Bernard auch die Entdeckung der Glykolyse, d. h. der Zerstörung des Zuckers im extravaskulären Blute ausserhalb des Körpers, sowie seines Verschwindens in den Gefässen nach dem Tode.

Diese Zerstörung geht bei verschiedenen Tieren und unter verschiedenen Versuchsbedingungen verschieden schnell vor sich. Für den Hund kann der folgende Versuch Cl. Bernards als typisch gelten: Unmittelbar nach dem Aderlass wurden im extravaskulären Blute 0,10% Blutzucker gefunden, nach 10 Minuten 0,10%, nach 30 Minuten 0,09%, nach 5 Stunden 0,04%, und nach 24 Stunden war kein Zucker mehr nachweisbar.

Es ist verständlich, dass Cl. Bernard, welcher die Verbrennung in das Blut und nicht in die Gewebe verlegte, diese Glykolyse mit der Oxydation identifizierte; anderseits ist es aber ganz klar, dass eine solche Folgerung verfrüht ist. Ein Verschwinden des Blutzuckers braucht nicht notwendig eine Zerstörung des Zuckers zu bedeuten, derselbe kann ja möglicherweise auch gebunden worden sein und anderseits ist eine Zerstörung nicht notwendigerweise gerade eine Oxydation. Man könnte vielmehr ebenso gut an einer Gärung denken, und tatsächlich wird auch von mehreren Forschern die Glykolyse geradezu mit einer Alkoholgärung identifiziert. Für das Studium der Glykolyse liegt also erstens die Aufgabe vor, die Schicksale des Zuckers zu verfolgen und zweitens die Bedingungen der Glykolyse festzustellen, um dann den Mechanismus derselben klarzulegen.

A. Die Umwandlungsprodukte des Blutzuckers.

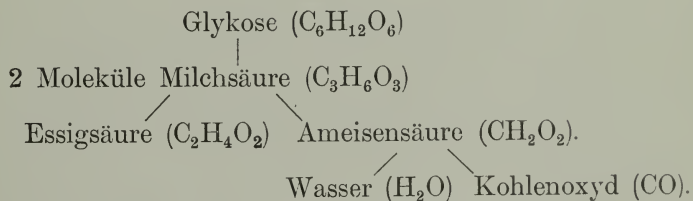
Hier stehen zwei Hypothesen einander gegenüber. Einige Forscher nehmen die Bildung von Alkohol, andere eine Bildung von Milchsäure an. Für die Alkoholhypothese spricht die Tatsache, dass Alkohol als Bestandteil des Blutes und der Organe bereits 1858 von Hudson Ford gefunden und sein Vorkommen seitdem von vielen Forschern (Béchamp, Landsberg, Reasch, Maignon und Slosse) bestätigt worden ist. Speziell bei der Glykolyse glaubten vor allem Stoklasa und seine Schüler sowie Sieber eine Alkoholbildung nachgewiesen zu haben; ihnen widersprechen aber die Befunde von Arnheim sowie von Rosenbaum und Landsberg, die bei Abwesenheit von Mikroorganismen niemals eine Alkoholbildung erweisen konnten, und die eingehenden Untersuchungen von Slosse¹⁾ ent-

¹⁾ Slosse, Arch. international d. Physiol. 11. 154. 1911, wo auch die Literatur zu finden ist.

zogen der Alkoholhypothese wohl für immer den Boden. Durch quantitative Bestimmungen des Alkohols und der Kohlensäure im Hundeblood konnte Slosse zeigen, dass bei der Glykolyse keine Neubildung dieser beiden Stoffe stattfindet.

Dagegen fand Slosse bei der Glykolyse eine beträchtliche Neubildung von Milchsäure; in acht Versuchen wurden 86,5%, 63,5%, 46,2%, 57,8%, 59,8%, 76,8% des zersetzten Zuckers als Milchsäure wiedergefunden. Denkbar wäre, dass die Milchsäure von zersetztem Eiweiss herkommen könnte, in welchem Falle eine Desamidierung des Eiweisses vorliegen müsste. Slosse konnte auch eine gewisse Proteolyse nachweisen, die aber immer nur sehr gering war; auch ergab sich keinerlei Parallelismus zwischen der Eiweisszersetzung (Ammoniakbildung) und dem Umfang der Glykolyse. Die Glykolyse dürfte demgemäss einer Milchsäurebildung entsprechen, was schon Cl. Bernard ursprünglich vermutet hatte.

Milchsäure ist aber nicht das einzige Umbildungsprodukt des Zuckers; Slosse fand beinahe immer Ameisensäure und Essigsäure, die im normalen Blute nur spurenweise vorkommen, bei der Glykolyse vermehrt, was eine Oxydation voraussetzt. Da ihre Vermehrung aber nicht konstant auftritt, so ist anzunehmen, dass sie sekundäre Umwandlungsprodukte der Milchsäure darstellen. Zuletzt zerfällt die Ameisensäure in Kohlenoxyd und Wasser, von denen ersteres spurenweise im normalen Blute sich findet. Bei der Glykolyse ist seine Menge relativ erheblich vermehrt, aber auch nicht konstant. Nach Slosse verläuft die Glykolyse also in folgender Weise:



Versuche von Fries¹⁾ bestätigten Slosses Befunde. Besonders wichtig und entscheidend sind auch die Versuche von Embden²⁾ und dessen Schülern aus der letzten Zeit.

Von anderen Hypothesen über die Glykolyse sei die Bildung von Glykuronsäure und Oxalsäure (P. Mayer, Hildebrandt) erwähnt, die eine Oxydation des Zuckers voraussetzt. Nach Bach und Batelli ist die Glykolyse durch eine kombinierte Oxydation und Reduktion bedingt, die schliesslich zur Bildung von Kohlendioxyd und Wasser führt. Diese Hypothesen sind nicht genügend gestützt.

¹⁾ Fries, Biochem. Zeitschr. **35**. 368. 1911.

²⁾ Embden und Kraus, Biochem. Zeitschr. **45**. 1. 1912. Embden, Baldes und Schmitz, ebenda, **45**. 108. 1912. Kraske, ebenda **45**. 81. 1912. Kondo, ebenda **45**. 88. 1912. v. Noorden jr., ebenda **45**. 94. 1912. S. Oppenheimer, ebenda **45**. 30. 1912.

B. Die Bedingungen der Glykolyse.

Ob der zirkulierende Blutzucker einer Glykolyse unterliegt, ist nicht sicher erwiesen. Zwar enthält das normale Blut Spuren von Milchsäure (nach Slosse u. a. 0,01%—0,02%), doch stammt diese vielleicht aus den Muskeln und Organen her. Für eine intravaskuläre Glykolyse spricht der Befund von Vaughan Harley¹⁾, dass nach Zuckerinjektion der Milchsäuregehalt des Blutes beträchtlich ansteigt. Im Leichenblut wurde eine vermehrte Milchsäuremenge gefunden (Fries). Die Bedingungen der Glykolyse in vitro sind vor allem von Lépine studiert worden, der sich überhaupt um die Glykolysefrage sehr verdient gemacht hat. Nach ihm verlangsamt eine Abkühlung die Glykolyse; das Temperaturoptimum liegt bei 38—39° und Erhitzen des Blutes auf 58° verhindert die Glykolyse vollständig. Hieraus muss man schliessen, dass die Glykolyse eine Fermentwirkung ist. Das glykolytische Ferment stammt nach Lépine²⁾ von den Formelementen her, denn das Serum besitzt keine glykolytische Fähigkeit, eine Beobachtung, die von mehreren Forschern bestätigt wurde. Im besonderen sind die Leukozyten die Lieferanten des Fermentes (Lépine und Boulud) und das glykolytische Vermögen des Blutes ist demgemäss bei Hypoleukozytose vermindert (Loewy und Richter), bei Hyperleukozytose vermehrt (M. Hahn). Nach v. Noorden jr. besitzen die Blutkörperchen die Fähigkeit der Glykolyse, was jedoch für die Erythrozyten nicht exakt bewiesen wurde. Die Produktion des glykolytischen Fermentes durch die Leukozyten ist von ihrer Integrität abhängig. Nach Verdünnung des Blutes mit den 10fachen Volum Wasser tritt nach Doyon und Morel keine Glykolyse ein; Lépine sowie Rona und Döblin³⁾ bestätigten diese Beobachtung. Dagegen fand Edelmann⁴⁾ nach Zerstörung der Formelemente durch Saponin (0,1 g Saponin Kahlbaum auf 50 ccm Blut) die glykolytische Fähigkeit des Blutes unverändert; allerdings hat er nicht bewiesen, dass die Leukozyten hierbei aufgelöst worden sind. Lépine zeigte weiter, dass die Glykolyse durch Zusatz von Natriumfluorid zum Blute verhindert sind; wie die Zellen überhaupt, werden auch die Leukozyten dadurch gelähmt und sezernieren kein glykolytisches Enzym. Auch Oxalat bedingt nach Lépine eine Verlangsamung der Glykolyse, was aber Edelmann anscheinend nicht bestätigte. Blutegelextrakt soll die Glykolyse verhindern (Colenbrander⁵⁾). Vor 20 Jahren fand endlich Lépine, dass der Pankreas einen gewaltigen Einfluss auf die Glykolyse des Blutes ausübt; nach Entfernung des Pankreas ergab sich ihm eine Ver-

¹⁾ Vaughan Harley, Du Bois-Reymonds Arch. 1893. Suppl.-Bd.

²⁾ Lépine, Le Diabète. S. 153 ff. und Semaine médicale 21. Juni 1911. Hier die Literatur.

³⁾ Rona und Döblin, Biochem. Zeitschr. 32. 488. 1911.

⁴⁾ Edelmann, Ebenda 40. 314. 1912.

⁵⁾ Colenbrander, Malys Jahresber. 1892. S. 137.

hinderung der Glykolyse *in vitro*. Er stellte sich deshalb vor, dass die Leukozyten den glykolysierenden Stoff aus dem Pankreas aufnehmen und ihm später an das Blut abgeben.

Während diese Angaben aus Gründen, die unten erwähnt werden sollen, zunächst zurückgewiesen wurden, haben eingehende Untersuchungen von de Mayer¹⁾ und von Vandeput²⁾ sowie einige Versuche von Edelmann Lépinés Befunde vollinhaltlich bestätigt. Das Ergebnis dieser Untersuchungen lässt sich folgendermassen formulieren. 1. Exstirpation des Pankreas bringt, allerdings erst nach einiger Zeit, die Glykolyse zum Verschwinden oder setzt sie ganz erheblich herab. 2. Zusatz von Pankreasextrakt verstärkt die glykolytische Fähigkeit des Blutes. Dieselbe Wirkung hat eine Unterbindung des Ductus Wirsungianus (Resorption des Pankreassaftes). 3. Auf Zusatz von Pankreasextrakt zum pankreasdiabetischen Blute kehrt die glykolytische Fähigkeit zurück. 4. Das Pankreasextrakt ist an und für sich inaktiv und besitzt keine glykolytische Fähigkeit. 5. Die Leukozyten geben ein Proferment ab, das von der sensibilisierenden Substanz des Pankreas aktiviert wird. Dieser Aktivator ist koktostabil.

Durch diese Untersuchungen ist die massgebende Bedeutung des Pankreas für die Glykolyse als sehr wahrscheinlich erwiesen. Hiervon ist aber noch ein sehr weiter Schritt bis zu der Folgerung, dass die fehlende Glykolyse bei pankreaslosen Hunden das Wesen des Pankreasdiabetes darstelle. Gewiss hat de Mayer diese Folgerung durch den Befund gestützt, dass die Einspritzung eines gegen Pankreas zytotoxischen Serums Glykosurie bewirkt, doch sprechen anderseits auch so viele schwerwiegende Gründe gegen diese Auffassung, dass man bis auf weiteres davon absehen muss: 1. Nach Minkowski u. a. ist die glykolytische Fähigkeit beim Diabetes unverändert. 2. Rinderspacher³⁾ zeigte, dass Injektion von gewöhnlichem artspezifischem hämolytischem Serum Hyperglykämie und Glykosurie bewirkt (auch de Mayers Serum wirkte hämolytisch), während normales Kaninchenserum beim Hund unwirksam ist. 3. Während Pankreasextrakt bei entpankreatisierten Hunden das glykolytische Vermögen wiederherstellen kann, ist es niemals gelungen, dadurch den Diabetes zum Stillstand zu bringen. 4. Das darf aber nicht verwundern, denn das Wesen der Erkrankung besteht nicht in einer aufgehobenen oder verminderten Oxydation des Zuckers, wie die Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels lehren.

Von anderen Umständen, die die Glykolyse beeinflussen, sind zu nennen: 1. Säuren. Schon Cl. Bernard⁴⁾ fand, dass Essigsäure die Glykolyse ganz erheblich verlangsamt. Nach 24 Stunden war der Zuckergehalt unver-

¹⁾ de Mayer, Arch. internat. d. Physiol. 7. 317. 1909.

²⁾ Vandeput, Ebenda 9. 292. 1910.

³⁾ Rinderspacher, Biochem. Zeitschr. 7. 317. 1909.

⁴⁾ Cl. Bernard, C. r. de l'acad. d. scienc. 82. 1407. 1876.

ändert geblieben, und wenn dann in den folgenden Tagen der Blutzucker nach und nach verschwand, so hat man dabei aller Wahrscheinlichkeit nach an eine Bakterienwirkung zu denken. Nach Rona und Döblin (l. c.) besitzt Kohlensäure eine ähnliche Hemmungswirkung. Säuren wirken also der Glykolyse entgegen. Auch Antiseptica (Chloroform, Toluol) hemmen die Glykolyse (Rona und Michaelis). 2. Umgekehrt wirken Alkalien in geringer Menge fördernd. 3. Ebenso verhalten sich gewisse Salze, vor allem Alkaliphosphate (Rona und Döblin). 4. Nach Lépine ist die Glykolyse von der Gegenwart des Sauerstoffes abhängig. Tatsächlich fanden auch Rona und Döblin eine fördernde Wirkung einer Durchleitung von Sauerstoff. Dass aber die Glykolyse nicht notwendig vom Sauerstoff abhängig ist, zeigen ihre Versuche mit Durchleitung von Wasserstoff; hier ging die Glykolyse etwa ebenso gut von statten, wie die freiwillige Glykolyse. Lépinés Versuche über die Notwendigkeit des Sauerstoffes sind auch schon deshalb nicht beweisend, weil die Luft zuvor durch Kohlendioxyd ersetzt war, das ein Hemmungskörper ist. In anderen Versuchen wurde das Blut unter Öl aufbewahrt, was keineswegs indifferent ist.

Versucht man sich nach dem angeführten eine Auffassung über die Natur der Glykolyse zu bilden, so kommen folgende Möglichkeiten in Betracht: 1. Die Glykolyse ist durch eine Verunreinigung mit Bakterien bedingt. Dies trifft nicht zu, da das Phänomen auch im sterilen Blute eintritt. Dagegen ist wahrscheinlich das Auftreten von Alkohol bei der Glykolyse durch eine Bakteriengärung bedingt. 2. Die Glykolyse ist kein fermentativer Prozess, sondern entspricht einer Zerstörung des Blutzuckers durch das Alkali des Blutes (Bendix und Bickel¹⁾). Hierfür spricht der Umstand, dass nach Lobry de Bruyn die Glykose durch schwache Alkalien z. T. in Fruktose und Mannose übergeführt werden kann, und dass auch Jolles²⁾ fand, dass die Drehung einer Zuckerlösung in $\frac{n}{100}$ Natronlauge bei 37° im Verlaufe von 24 Stunden auf 0° sinkt. Andererseits haben Rona und Michaelis³⁾ bei derselben Hydroxylionkonzentration wie im Blute keine Zerstörung des Zuckers gefunden. Auch W. Löb⁴⁾ hat das gefunden, dagegen ergab sich ihm nach Zusatz von Phosphat bei derselben Hydroxylionkonzentration eine Zerstörung. Man kann zweifellos von dieser Möglichkeit absehen, um so mehr als Erhitzung auf 58°, sowie Zusatz von Fluoriden und von Blutegelextrakt die Glykolyse verhindert, was im positiven Sinne für eine Fermentwirkung spricht.

Wenn demnach die Glykolyse ein fermentativer Vorgang ist, so kommen zwei Möglichkeiten dafür in Betracht. 3. Nach einigen Forschern ist sie die

¹⁾ Bendix und Bickel, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 1. 10.

²⁾ Jolles, Biochem. Zeitschr. 29. 152. 1910.

³⁾ Rona und Michaelis, Ebenda 23. 364. 1910.

⁴⁾ W. Löb, Ebenda. 31. 43. 1911.

⁵⁾ Für die Literatur vgl. Oppenheimer. Die Fermente. 3. Aufl. 2. 480. 1910.

Wirkung der Oxydationsfermente des Blutes (Spitzer, Kraus, Salkowski, Umber⁵). Für diese Auffassung spricht die fördernde Wirkung des Sauerstoffes, gegen sie, dass die Entfernung des Sauerstoffes nicht die Glykolyse verhindert. Weiter hat Jacoby gezeigt, dass die Oxydase (Aldehydase) des Blutes noch eine Temperatur (58°) verträgt, welche die Glykolyse bereits zu verhindern vermag. Die Glykolyse hat also wahrscheinlich nichts mit der Oxydation zu tun. 4. Dann bleibt aber schliesslich als wahrscheinlichste Ursache ein spezifisches Spaltungsenzym zurück, das, analog der Zymase, den Traubenzucker ohne Wasseraufnahme in Milchsäure zerlegt, oder mit anderen Worten die Glykolyse ist eine Milchsäuregärung. Bekanntlich hat man dem Muskel, der Leber und anderen Organen glykolytische Fähigkeiten zugeschrieben. Liegt es auch ausserhalb des Planes dieser Darstellung, auf diese Verhältnisse einzugehen, so soll doch so viel hervorgehoben werden, dass man sonst überall mit Organextrakten gearbeitet hat, während, wie oben erwiesen, die Integrität der Leukozyten für die Glykolyse des Blutes entscheidend ist, dass also die genannten Vorgänge vielleicht nicht mit der Blutglykolyse identisch sind. Man hat es also möglicherweise mit verschiedenen Formen der Glykolyse zu tun. Doch ist einerseits die Organglykolyse — wie auch die Blutglykolyse — nur sehr unvollständig bekannt und Edelmann fand anderseits, wie oben erwähnt, dass durch Saponin hämolysiertes Blut Glykolyse aufweist. Auch hat Sieber⁶) nachgewiesen, dass dem Fibrin glykolytische Fähigkeit zukommt. Möglicherweise ist also die Glykolyse doch nicht von der Unversehrtheit der Leukozyten abhängig, was auch aus theoretischen Gründen sehr wahrscheinlich ist. Fortgesetzte Untersuchungen sind sehr wünschenswert.

⁶) Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 44. 560.

Autoren-Register.

A.

Abderhalden 31, 32.
 Abeles 10, 13.
 Agadschanianz 88.
 Ahlström 143.
 Allihn 16, 17, 18.
 Ambrosiani 4.
 Andersson 17, 19, 31, 37, 39,
 110, 111, 112.
 Araki 51, 105, 107.
 Arnheim 154.
 Asher 40, 48, 49.
 Autenrieth 20.

B.

Bach 155.
 Baldes 155.
 Bang 14, 16, 18, 19, 21, 30,
 32, 35, 54, 58, 74, 78, 80,
 83, 97, 101, 102, 103, 108,
 111, 115, 127, 146, 147, 149,
 150, 152.
 Barreswill 12.
 Batelli 155.
 Baudouin 55, 131, 142.
 Baumert 53.
 Bayer 86.
 Bayeux 51.
 Béchamp 154.
 v. Becker 53.
 Bendix 158.
 Benthin 71.
 Bernard, Cl. 1, 3, 4, 5, 6, 7,
 8, 9, 10, 11, 12, 17, 33, 46,
 47, 48, 50, 97, 98, 101, 102,
 104, 105, 106, 107, 110, 113,
 121, 134, 144, 145, 153, 154,
 155, 157.
 Bernstein 121.
 Bertrand 16, 17, 18.
 Bickel 158.
 Biedl 87, 114.

Bierry 13, 34, 120.
 Bing 39.
 Bleile 42, 46, 47, 53, 55, 56.
 Blum 84, 86, 97.
 Blumenthal 76, 80, 83.
 Bock 1, 10, 17, 97, 103, 105,
 119, 120, 121.
 Bock, J., 80.
 Boehm 10, 32, 50, 52.
 Boenninger 134.
 Bohm 97, 101, 102, 115, 146.
 Borberg 98, 99, 106, 107, 109,
 110, 112, 114, 116, 129.
 Born 135.
 Bouchardat 4, 11.
 Boulud 40, 43, 47, 156.
 v. Brazol 42, 73, 76, 78, 79.
 Bretschneider 17, 39, 44, 45.
 Brooks 146.
 Brown 103.
 Buber 133.
 Burnett 103.
 Butte 73, 79, 80.

C.

Cannon 52.
 Cantani 10, 11.
 Cavazzani 146.
 Chauveau 6, 7, 10, 32, 47, 49,
 53.
 Chevreul 3.
 Clossen 103, 104.
 Cobliner 48.
 Cohnheim 69.
 Cohnstein 76.
 Colenbrander 156.
 Coolen 114.
 Cullen 3.

D.

Dastre 107, 146.
 Dobson 3, 11.

Dock 63.
 Döblin 45, 156, 157, 158.
 Donath 56.
 Doyen 86.
 Doyon 88, 156.
 Dubois 35, 51.
 Dufourt 49.
 Dumas 4.

E.

Eckhard 9, 98, 101, 103, 106.
 Edel 110.
 Edelmann 156, 157, 159.
 Edie 106.
 Ellinger 135.
 Emden 50, 91, 126, 145, 155.
 Eppinger 95, 115.
 Erlandsen 17, 31, 88, 89, 110,
 111, 115, 122.
 Ewald 10.

F.

Falta 86, 90, 95, 115, 135, 137.
 Farini 118.
 Fehling 16.
 Figuier 4, 5, 6, 7, 12, 38.
 Filehne 102.
 Fine 119.
 Fischer 103.
 Fleckseder 113.
 Fleischer 105.
 Forbach 20.
 Forssner 2.
 Frank 17, 18, 19, 30, 39, 43,
 44, 45, 55, 86, 90, 95, 114,
 115, 119, 120, 121, 123, 126,
 127, 128, 129.
 Frerichs 5, 7, 11, 52, 53, 134,
 144.
 Freund 79, 129.
 Fries 155, 156.
 Frouin 118.
 v. Fürth 117, 118.

G.

Gatin-Grusewska 88.
 Geudeville 4.
 Giaja 34.
 Gilbert 131, 142.
 Glaessner 51.
 Gmelin 4, 5.
 Godden 76, 77.
 Gottlieb 116.
 v. Gräfe 103.
 G-af 114.
 Grote 135.
 Grube 147.
 Gürber 37.

H.

Hahn, M. 156.
 Harley 119.
 Hasselbach 20.
 Hedon 115, 116, 117, 118, 119,
 135.
 Heidenhain 62.
 Heinsberg 107.
 Henriques 39.
 Henry 4.
 Hensen 103.
 Herter 84, 86, 117.
 Hess 95.
 Hildebrandt 155.
 Hoffmann 1, 10, 17, 32, 50, 52,
 97, 103, 105, 119, 120, 121.
 Hofmeister 53, 54, 59, 66.
 Hollinger 30, 42, 43, 71, 123,
 124, 125, 126, 127, 128.
 Hudson Ford 154.
 Huppert 38.

I.

Isaak 86, 90, 95, 114, 115, 119,
 120, 121.
 Iwanow 145.

J.

Jacobi 99.
 Jacobj 108.
 Jacobsen 39.
 Jacoby 158.
 Jolles 158.

K.

Kahn 98, 99.
 Kareff 86.

Karenilow 48, 49.
 Katayama 33.
 Kaufmann 47, 49, 118, 119.
 Kausch 32, 65, 117, 118, 119.
 Kirsting 53.
 Klee 69.
 Kleiner 103.
 Klemperer 30, 133.
 Knapp 16.
 Koelliker 6.
 Kohn 87.
 Kolisch 114, 133.
 Kondo 155.
 Kossa 114.
 Kraske 155.
 Kraus 155, 158.
 Kraus, F. jun. 145.
 Külz 10, 62, 63, 103, 104.

L.

Laffont 101.
 Landergren 2.
 Landsberg 154.
 Langendorff 106.
 La Paz 52.
 Lattes 145.
 Lavesson 132.
 Lavoisier 6.
 Leconte 46, 113.
 Lehmann 5, 6, 7, 9, 53, 134.
 Leire 30, 56, 63, 64, 69, 95,
 123, 124, 125, 126, 127, 128,
 129, 130, 131, 134, 135, 136,
 138, 141, 143, 144.
 Leopold 54.
 Lépine 3, 16, 38, 40, 41, 43,
 47, 48, 50, 70, 73, 75, 76,
 77, 83, 88, 102, 113, 117,
 122, 135, 156, 157, 158.
 Lewandowski 17, 110, 113.
 Liefmann 30, 50, 55, 71, 123,
 126, 127, 133, 135, 136, 137,
 138, 139, 140, 143.
 Lindhard 20.
 Ljungdahl 97, 101, 102, 115,
 146.
 Lobry de Bruyn 158.
 Loeb, W. 158.
 Loewi 120.
 Loewit 33, 50.
 Loewy 156.
 Lopez 99.
 Lühthe 50, 126, 133, 134.

Luzzato 105, 108.
 Lyttkens 14, 32, 39, 43, 44,
 45, 46.

M.

Mac Donnel 10.
 Mac Gregor 4, 5.
 Mc Guigan 84, 104, 115, 146.
 Macleod 13, 98, 99, 101, 102,
 103, 105, 106, 107.
 Magendie 5, 38.
 Magne 49.
 Magnus-Levy 49.
 Maignon 154.
 Malloizel 120.
 Marcuse 118.
 Mark Laffont 98.
 Masing 145, 153.
 de Mayer 157.
 Mayer André 98.
 Mayer, P. 38, 39, 155.
 v. Mehring 10, 11, 42, 46, 47,
 48, 53, 114, 115, 116.
 Metzger 84, 85.
 de Meyer 31.
 Michaelis 13, 14, 15, 16, 17,
 28, 31, 38, 40, 43, 44, 45,
 56, 137, 157, 158.
 Michaud 62, 87, 90, 91, 100.
 Miculicich 87, 108, 119.
 Minkowski 114, 116, 117, 119,
 135, 157.
 Moeckel 17, 18, 19.
 Morat 49.
 Morel 156.
 Moritz 53.
 Müller, H. 6, 105.

N.

Naunyn 30, 38, 52, 53, 54, 55,
 66, 97, 135.
 Neubauer 71, 99, 110, 128,
 129, 137.
 Neuberg 15, 16, 38.
 Newburgh 95, 115.
 Nicolas 4.
 Nishi 84, 99, 108, 109, 112.
 Nobel 95, 115.
 Noël Paton 86, 125, 146.
 v. Noorden 52, 54, 66, 125,
 127, 130, 133, 134, 135, 136.
 v. Noorden, jr. 155, 156.
 Novak 71.

O.

Offer 87.
 Oppenheimer, S. 155, 158.
 Oppler 16, 17, 19, 31, 32, 70, 72.
 Orkin 113.
 Otto 18, 31, 36, 37, 39, 42, 47, 65.
 Overton 147, 151.

P.

Pavy 6, 10, 16, 19, 32, 38, 41, 47, 73, 74, 75, 76, 77, 82, 83, 102, 114, 119, 134, 135, 145, 148.
 Pearce 98, 99.
 Penzoldt 105.
 Pflüger 16, 18, 19, 22, 50.
 Pick 105, 116.
 Pickard 11.
 Pineles 116.
 Poggiale 46.
 Pollak 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 101, 106, 108, 113, 114.
 Pool 3.
 Popper 79.
 Porcher 72.
 Porges 87, 120, 121, 128.
 Portier 13.
 Priestley 86, 90.

Q.

Quinquand 49, 111.

R.

Reasch 49, 107, 115, 154.
 Reichenstein 95.
 Reicher 20.
 Reuss 54.
 Richards 84, 86, 88, 122.
 Richter 108, 114, 125, 135, 156.
 Rinderspacher 31, 112, 157.
 Ringer 86.
 Ritzmann 86, 88, 91, 93, 94, 98.
 Rollo 4.
 Rona 13, 14, 15, 16, 17, 19, 28, 31, 32, 33, 40, 43, 44, 45, 56, 70, 72, 137, 156, 157, 158.
 Rose 17, 109, 110, 111, 129.
 Rosenbaum 154.
 Rosenstein 105.

Roth 31, 70.
 Rüdinger 95, 115.
 Rüschoff 105, 107.
 Rynds jun. 102.

S.

Sachse 16.
 Saiki 106.
 Saito 33.
 Salkowski 158.
 Sandgren 14, 32, 39, 43, 44, 45, 46.
 Sanson 38.
 Sauer 105.
 Scaffidi 82.
 Schenck 13, 17, 37, 110, 111, 112, 119.
 Schiff 10, 33, 53, 97, 100, 102, 105, 106, 148, 152.
 Schirokauer 44, 71, 72, 121, 146.
 Schlesinger 56.
 Schmidt, C. 5, 6, 7, 46, 53, 129, 130.
 Schmitz 155.
 Schur 107, 128.
 Schwarz 87, 117, 118.
 Seegen 10, 15, 18, 31, 32, 36, 46, 47, 48, 53, 107.
 Seelig 97, 100, 105, 107, 135.
 Ségalas 4.
 Senator 51.
 Severin 20.
 Siau 38, 119.
 Sieber 154, 159.
 Slosse 154, 155.
 Smit 98, 99.
 Socin 65.
 Soubeiran 4.
 Soxhlet 16.
 Spitzer 158.
 Staehelin 135.
 Starkenstein 87, 98, 99, 101, 106, 108, 146.
 Stein 20.
 Stern 30, 55, 71, 123, 127, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 143.
 Stilling 128, 129.
 Stohl 52.
 Stoklasa 154.
 Straub 85, 86, 88, 91, 93, 94, 98, 105.
 Strauss 38, 131.

T.

Tachau 56, 125, 126, 128, 129, 130, 131.
 Takahashi 19, 31, 32, 37, 43, 44.
 Tangl 119.
 Teschemacher 52.
 Tesdorpf 20.
 Thiel 97.
 Thompson 5, 6.
 Tiedemann 4, 5.
 Tieffenbach 10, 17, 106.
 Tomaczewski 87.
 Trinkler 130.

U.

Umber 158.
 Underhill 86, 87, 103, 104, 105, 107, 108, 109, 117, 119, 120.

V.

v. Vamossy 105.
 Vandeput 157.
 Vaughan Harley 156.
 Vauquelin 4.
 Velich 87, 90, 94, 95.
 Verzár 82.
 Volhard 16.
 Vosburgh 88, 122.

W.

Wacker 20, 55, 56.
 Wahlgren 80.
 Wakayama 106.
 Wakemann 98, 99, 117.
 Watermann 86.
 Wehrle 131.
 Weiland 49, 71, 123, 128, 129, 135, 136, 138.
 Weintraud 32, 61.
 Wender 20.
 Weyert 77.
 Wiesel 107, 128.
 Wilenko 87, 104, 146.
 Willis, Th. 3.
 Wollaston 4.
 Wolownik 86.
 Worm-Müller 53, 54.
 Wright 52.

Z.

Zegla 146.
 Zuelzer 84, 85, 110, 117.
 Zuntz 105.

Chemie und Biochemie der Lipoide.

Von Professor Dr. Ivar Bang in Lund.

Preis Mk. 6.65, gebunden Mk. 7.85.

Die Lipoide, die „fettähnlichen“ Stoffe der Zelle haben allmählich eine solche Bedeutung erlangt, dass eine grössere Darstellung über dieselben sehr natürlich ist. Der durch seine Originalarbeiten auf diesem Gebiete sehr erfahrene Autor gibt zunächst eine eingehende chemische Beschreibung der einzelnen Lipoidstoffe. Darauf folgt eine Darstellung der Bedeutung der Lipoide, in der Ernährung, in der Fermentlehre, in der Immunitätslehre und im Haushalt der lebendigen Zelle. Der Autor versteht in eindringlicher Weise klar zu machen, dass die Lipoide in den grossen Problemen der physiologischen und pathologischen Chemie nicht minder beobachtet werden müssen wie die bisherigen zu ausschliesslich bevorzugten Eiweisskörper.

Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte.

. . . . Der Verfasser welcher bereits durch grundlegende eigene experimentelle Arbeit, sowie durch frühere zusammenfassende Aufsätze dieses Gebietes bekannt ist, hat es in meisterhafter Weise verstanden, in knapper, aber doch klarer Form ein scharfumrandetes Bild unseres heutigen Wissens zu entwerfen.

Gerade in der heutigen Zeit, wo die Lipoidchemie im Begriffe ist, auf den verschiedensten Gebieten der Medizin ihren Einzug zu halten, ist es dankbar zu begrüssen, dass der Verfasser diese einführende und zugleich für die meisten Fragen in seinen Literaturangaben einigermassen erschöpfende Darstellung gegeben hat. Wer sich über das Gebiet der Lipoidchemie zu orientieren wünscht, wird keine bequemere Einführung in diesen zum Teil nicht gerade einfachen Wissenszweig finden können. Mit fast noch mehr Nutzen aber wird der auf diesem Gebiet Erfahrene das Buch zur Hand nehmen. Er wird überrascht sein durch die ausserordentlich sorgfältig ausgewählte Zusammenstellung der vorliegenden Literatur, durch deren geschickte Einfügung in die zusammenhängende Darstellung und vor allem durch die Vielseitigkeit der in dem Buche zur Geltung kommenden Gesichtspunkte.

Münchener Med. Wochenschrift.

. . . . Die ersten 5 Kapitel sind der Chemie der Fette, der Cholesterine der Phosphatide, der Zerebroside und den Lipoiden unbekannter Konstitution gewidmet. Die folgenden beschäftigen sich mit der biochemischen Bedeutung der einzelnen Lipoidstoffe. Unter diesen sei besonders auf die Darstellungen der Bedeutung der Lipoide für die Ferment- und Immunitätslehre, für die Permeabilität der Zellen und der Lehre von der Narkose hingewiesen.

Zentralblatt für Physiologie.

Soeben erschienen:

Handbuch
der
Radium-Biologie und -Therapie
einschliesslich der anderen
Radioaktiven Elemente.

Ein Handbuch für Ärzte und Biologen

unter Mitwirkung von

Dr. E. F. Bashford (London), Prof. Dr. Jean Becquerel (Paris), Prof. Dr. Paul Becquerel (Paris), Prof. Dr. A. Bickel (Berlin), Geh. Rat Prof. Dr. Brieger (Berlin), Dr. Caan (Heidelberg), Wirkl. Geh. Rat Prof. Dr. Czerny (Heidelberg), Dr. F. Dautwitz (Joachimsthal), Prof. Dr. Degrais (Paris), Dozent Dr. Falta (Wien), Oberarzt Dr. Fürstenberg (Berlin), Geh. Rat Prof. Dr. Greeff (Berlin), Prof. Dr. O. Hahn (Berlin), Geh. Rat Prof. Dr. O. Hertwig (Berlin), Prof. Dr. C. Kaiserling (Berlin), Geh. Rat Prof. Dr. Fr. Kraus (Berlin), Prof. Dr. A. Laborde (Paris), Prof. Dr. P. Lazarus (Berlin), Prof. Dr. H. Mache (Wien), Dr. L. Matout (Paris), Prof. Dr. St. Meyer (Wien), Prof. Dr. C. Neuberg (Berlin), Hofrat Prof. Dr. v. Noorden (Wien), Geh. Rat Prof. Dr. Pfeiffer (Breslau), Oberarzt Dr. Plesch (Berlin), Dozent Dr. Prausnitz (Breslau), Prof. Dr. E. Schiff (Wien), Prof. Dr. E. Sommer (Zürich), Dr. Szilard (Paris), Prof. Dr. Wickham (Paris)

herausgegeben von

Prof. Dr. **Paul Lazarus** (Berlin).

Mit 153 Abbildungen und 2 Tafeln.

Preis geheftet Mk. 22.65; gebunden Mk. 24.—.

Inhaltsverzeichnis.

Geleitwort. Von Geh. Rat Prof. Dr. F. Kraus (Berlin).

Vorwort. Von Prof. P. Lazarus.

I. Teil.

**Physikalische, chemische und biologische Eigenschaften
der radioaktiven Elemente.**

1. **Die Strahlung der radioaktiven Substanzen.** Von Prof. Dr. Jean Becquerel und Dr. Louis Matout (Paris). Mit 19 Abbildungen.
2. **Die radioaktiven Emanationen.** Von Prof. Dr. A. Laborde (Paris). Mit 2 Abbildungen.
3. **Vorkommen und chemische Eigenschaften der radioaktiven Elemente.** Von Dr. Szilard (Paris). Mit 1 Abbildung.
4. **Masse und Messmethoden.** Von Prof. Dr. H. Mache und Prof. Dr. St. Meyer (Wien). Mit 6 Abbildungen.
5. **Einfluss der Radiumforschung auf die moderne Chemie.** Von Prof. Dr. O. Hahn (Berlin).

6. **Chemische und physikalisch-chemische Wirkungen radioaktiver Substanzen.** Von Prof. Dr. C. Neuberg (Berlin).
7. **Radioaktive Stoffe und Fermente.** Von Prof. Dr. A. Bickel (Berlin).
8. **Die Radioaktivität und die Pflanzenbiologie. Pflanzliche Bioradioaktivität.** Von Prof. Dr. Paul Becquerel (Paris).
9. **Das Radium in der Mikrobiologie und Serologie.** Von Geh. Rat Prof. Dr. R. Pfeiffer und Dozent Dr. C. Prausnitz (Breslau). Mit 4 Abbildungen.
10. **Histologie der Radiumwirkung.** Von Prof. Dr. C. Kaiserling, Kustos am Kgl. Pathol. Univers.-Institut (Berlin). Mit 4 Abbildungen.
11. **Radiumeinwirkung auf das lebende Gewebe und auf embryonale Entwicklungsprozesse.** Von Geh. Rat Prof. Dr. O. Hertwig (Berlin). Mit 12 Abbildungen.

II. Teil.

Anwendung der radioaktiven Elemente (Radium, Thorium, Aktinium) in der Heilkunde.

a) Allgemeiner Teil.

12. **Therapeutische Anwendung der Radioelemente (Radium, Thorium, Aktinium).** Von Prof. Dr. Paul Lazarus (Berlin). Mit 17 Abbildungen und 1 Tafel.
13. **Radioaktive Bäder, Kompressen, Packungen, radioaktiver Schlamm.** Von Geh. Rat Prof. Dr. Brieger und Oberarzt Dr. Fürstenberg (Berlin).
14. **Radium-Heilquellen.** Von Prof. Dr. E. Sommer (Zürich).
15. **Radiumkuranstalten und Radiumkurorte in geologischer, biologischer und klimatischer Beziehung.** Von Dr. F. Dautwitz, kais. kgl. Badearzt, Joachimsthal. Mit 8 Abbildungen im Text.

b) Spezieller Teil.

16. **Radium in der inneren Medizin, mit einem Anhang über Thorium X.** Von Hofrat Prof. Dr. v. Noorden und Dozent Dr. Falta (Wien).
17. **Einfluss der radioaktiven Stoffe auf Blut, Atmung und Kreislauf.** Von Oberarzt Dr. Plesch (Berlin). Mit 17 Abbildungen.
18. **Radiumtherapie bei Erkrankungen des Nervensystems.** Von Prof. Dr. I. Strasburger (Breslau).
19. **Radium in der Ophthalmologie.** Von Geh. Rat Prof. Dr. Greeff (Berlin).
20. **Radiumtherapie der Hautkrankheiten.** Von Prof. Dr. E. Schiff (Wien).
21. **Die Verwendung des Radiums bei der Behandlung der Hautepitheliome, Angiome, Keloide.** Von Prof. Dr. L. Wickham und Prof. Dr. Degrais (Paris). Mit 37 Abbildungen.
22. **Die Anwendung des Radiums in der Gynäkologie.** Von Prof. Dr. L. Wickham (Paris). Mit 3 Abbildungen.
23. **Die Wirkung des Radiums auf transplantierte Tumoren.** Von Prof. Dr. E. F. Bashford (London). Mit 2 Abbildungen.
24. **Radiumeinwirkung auf Karzinome und Sarkome.** Von Wirkl. Geh. Rat Exzellenz Prof. Dr. V. Czerny und Dr. Caan (Heidelberg.) Mit 16 Abbildungen.

Die Viskosität des menschlichen Blutes.

Von

Privatdozent Dr. Determann in Freiburg.

— Mit 9 Abbildungen im Text. —

Preis Mark 2.80.

... Der Vielseitigkeit dieser Beziehungen entsprechend war bislang die Literatur dieses Gebietes sehr verstreut und dem praktischen Arzt nur schwer zugänglich. Es ist daher eine verdienstvolle Arbeit zu nennen, dass D., gestützt auf ein reiches Mass eigener experimenteller Arbeiten, es unternommen hat, eine zusammenfassende „Darstellung unserer augenblicklichen Kenntnisse über die Viskosität des Blutes und ihrer Beziehungen zu den verschiedenen Funktionen des Organismus“ zu geben.

Die Monographie ist äusserst klar geschrieben und übersichtlich angelegt. Besondere Hervorhebung aber verdient die strenge sachliche Kritik, die den Autor in gleich glücklicher Weise befähigt, in noch offenen Fragen die sich entgegenstehenden Ansichten der Forscher gegeneinander abzuwägen, wie auch bei scheinbar abgeschlossenen Fragen bislang versteckt gebliebene Schwierigkeiten oder Mängel aufzudecken . . .

Münchener med. Wochenschrift.

Ernährung und Stoffwechsel.

In ihren Grundzügen dargestellt

von Dr. Graham Lusk,

Professor der Physiologie an der Cornell-Universität in New-York

Zweite, erweiterte Auflage.

Ins Deutsche übertragen und herausgegeben

von

Dr. Leo Hess, Wien.

Mit einem Vorwort von Prof. Dr. M. Rubner.

Preis Mk. 7.—, gebunden Mk. 8.—.

... Es ist durchaus modern geschrieben, indem selbst die neuesten Erfindungen auf dem Gebiete der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels aufgenommen wurden. Im wesentlichen lehnt es sich an die Lehren Rubners und C. v. Voits an, wiewohl letzterem auch dieses Buch gewidmet wurde. Wenn man bedenkt, wie oft Darstellungen, die reichlich mit Tabellen und Zahlen untermengt sind, auf den Leser ermüdend wirken können, so bildet dieses Buch in dieser Beziehung eine seltene Ausnahme. Dass speziell uns deutschen Lesern dies angenehm auffällt, ist sicher ein Verdienst, das dem Übersetzer Dr. Leo Hess zugeschrieben werden muss.

Wiener klinische Rundschau.

Die Leukozyten und verwandte Zellformen.

Morphologie und allgemeine Lebenserscheinungen der farblosen Blutkörperchen, Lymph- und Wanderzellen der Wirbeltiere nebst der Technik ihrer histologischen Darstellung.

Von

Professor Dr. Franz Weidenreich in Strassburg.

— Mit Abbildungen auf 3 Tafeln. — Mk. 12.—.

Verf. schildert in erschöpfender zusammenfassender Darstellung den Stand unserer Kenntnis von den „weissen Blutkörperchen“ und der ihnen verwandten Formen auf der von Wharton Jones vorgezeichneten Basis. Der Stoff ist in drei Hauptabschnitte gegliedert. Das erste Kapitel enthält die freien Zellen der Blut- und Lymphbahnen und des Bindegewebes im ausgebildeten Organismus; das zweite behandelt ihre Genese, Regeneration und Involution; das dritte bringt eine Darstellung der Tatsachen und Lehren, die die Beziehungen der einzelnen Zellformen zu einander betreffen. — Die Technik der Untersuchung für die Leukozyten wird in einem besonderen Abschnitte behandelt. Besonders rühmend hervorzuheben sind die teils vom „Wistar Institute of Anatomy and Biology“ in Philadelphia, teils von dem bekannten Verlage von Bergmann gestifteten 3 lithographischen Tafeln.

Anatomischer Anzeiger.

Jahresbericht über die Fortschritte der Tierchemie oder der Physiologischen und pathologischen Chemie.

Begründet von Richard Maly.

Fortgesetzt von

R. Andreasch. M. v. Nencki †. K. Spiro.

XL. Band: Über das Jahr 1910.

Unter Mitwirkung von Fachgenossen

herausgegeben und redigiert von

Prof. Rud. Andreasch und Prof. Dr. Karl Spiro
in Graz in Strassburg.

— Preis Mk. 45.—. —

Inhaltsübersicht.

I. Eiweissstoffe und verwandte Körper. — II. Fette, Fettbildung und Fettresorption. — III. Kohlehydrate. — IV. Verschiedene Körper. — V. Blut. — VI. Milch. — VII. Harn und Schweiss. — VIII. Verdauung. — IX. Leber und Galle. — X. Knochen und Knorpel. — XI. Muskeln und Nerven. — XII. Verschiedene Organe. — XIII. Verschiedene Tiere. — XIV. Oxydation und Respiration. — XV. Gesamtstoffwechsel. — XVI. Landwirtschaftliches. — XVII. Pflanzenphysiologie. — XVIII. Pathologische Chemie. — XIX. Enzyme, Fermentorganismen, Fäulnis, Desinfektion. — XX. Infektion, natürliche und künstliche Immunität, antigene Körper (Toxine etc.) und Antikörper (Heilsera etc. — XXI. Pharmakologie.

:: Normale und abnorme :: Entwicklung des Menschen.

Ein Hand- und Lehrbuch der Ontogenie und Teratologie
speziell für praktische Ärzte und Studierende der Medizin.

Bearbeitet von

Professor Dr. med. Ivar Broman, Lund.

Mit 642 Abbildungen im Text und 8 Tafeln.

Preis gebunden Mk. 18,65.

Eine Entwicklungsgeschichte des Menschen, welche die ganze **Missbildungslehre** in so unmittelbarer Anknüpfung an die moderne Schilderung der normalen Entwicklung darstellt, fehlte seither und es sei daher auf dieses neue, mit über 600 Abbildungen ausgestattete Lehrbuch, für welches dem Verfasser von der Kgl. Schwedischen Wissenschafts-Akademie zu Stockholm der Letterstedtsche Preis verliehen wurde, besonders hingewiesen.

So ist das Werk von Broman eine wichtige wertvolle Bereicherung unserer Literatur, nicht nur als Lehr- und Handbuch, sondern auch für die Wissenschaft. Für den praktischen Arzt und den Studierenden aber ist es ein hoher Schatz, eine Fundgrube für die für ihn wichtigen Tatsachen und Bilder, die die meisten wohl kaum bis zum Grunde leeren dürften. Der Preis ist für die Menge und Art des Gebotenen niedrig.

Anatom. Anzeiger.

Man muss dem Autor nachrühmen, dass er seiner Aufgabe völlig gerecht geworden ist, indem er den erstaunlich umfangreichen Stoff in eine dem Bedürfnisse des Praktikers und Studenten angepasste knappe und klare Form zu bringen verstanden hat.

Die schöne bilderreiche Ausstattung des Werkes macht dem Verlage alle Ehre, so dass bei dem verhältnismässig billigen Preise der Erfolg nicht ausbleiben wird.

Prof. Dr. R. Meyer, Berlin, in: Zeitschrift für Geburtshilfe.

Die vorliegende neue Embryologie des schwedischen Forschers Broman unterscheidet sich von den bisherigen Lehrbüchern der Entwicklungsgeschichte in erster Linie dadurch, dass auch die abnorme Entwicklung des Menschen, deren Produkte dem Praktiker ja fast öfter in die Hände fallen, als die absolut normalen, mit berücksichtigt wird. Und zwar erstreckt sich mit Rücksicht auf den Praktiker der Umfang des Buches auch auf die Zeit nach der Geburt, eine Zeit, in der sich ja noch ausserordentlich zahlreiche Prozesse der Entwicklung (z. B. der Knochen!) vollziehen. Normale und abnorme Entwicklung z. B. jedes Organs werden hintereinander in gesonderten Kapiteln behandelt, um das Buch sowohl als Lehrbuch der normalen Embryologie wie der Teratologie benutzen zu können.

Sobotta, Würzburg, in: Münch. med. Wochenschrift.

Lehrbuch der Mikrochemie.

Von

Friedrich Emich,

o. Professor der Chemie an der techn. Hochschule Graz.

Mit 30 Textabbildungen.

Preis geh. Mk. 6.65, geb. Mk. 7.85.

Aus Besprechungen:

Die Herausgabe des Emichschen Lehrbuches ist sehr willkommen zu heissen. Gerade weil die Mikrochemie noch im Anfang ihrer Entwicklung begriffen ist und zunächst noch viele Mitarbeiter an sich zu ziehen hat, ist ein Lehrbuch wie das Emichsche nicht warm genug zu empfehlen. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, sei hier mitgeteilt, dass Emich sein Lehrbuch sehr breit und allgemein gehalten hat, und nicht nur seine eigenen, sondern alle Arbeiten, die die heutige Literatur aufweist, berücksichtigt hat. In dieser Hinsicht unterscheidet es sich sehr vorteilhaft von der Behrensschen Anleitung. Die knappe, gedrängte Form des Emichschen Lehrbuches ist besonders da vorzüglich brauchbar, wo den mikrochemischen Praktikanten Anleitung bei der Arbeit gegeben wird, und wird durch seine Fülle von Literaturangaben jedem von Nutzen sein, der sich mit der Mikrochemie näher beschäftigen will.

Schoorl i. d. Chemiker-Zeitung.

Das vorliegende interessante Werk enthält eine zusammenfassende Darstellung jener interessanten Untersuchungen, die sich auf die Erkennung und Bestimmung minimaler Stoffmengen beziehen. . . .

. . . . Neben der Wichtigkeit dieser Methode für jeden, also auch für den Kolloidchemiker, hat der letztere noch ein ganz besonderes Interesse für die methodische Mikrochemie. Dies beruht auf der Tatsache, dass eine ganze Anzahl nicht nur der empfindlichsten analytischen Reaktionen überhaupt, sondern insbesondere auch eine Anzahl mikrochemischer Methoden auf Kolloiderscheinungen beruhen. . . .

. . . . Das mit zahlreichen Abbildungen und einer Fülle von lehrreichen und praktischen Anmerkungen, Hinweisen usw. versehene Buch sei wärmstens empfohlen, um so mehr, als der Verfasser zweifellos zu den allerbesten Kennern des Gebietes gehört.

Zeitschrift für Chemie und Industrie der Kolloide.

Analyse des Harns.

Zum Gebrauch für Mediziner, Chemiker und Pharmazeuten
zugleich

Elfte Auflage von Neubauer-Hupperts Lehrbuch.

Bearbeitet von

A. Ellinger-Königsberg, F. Falk-Wien, L. Henderson-Boston,
F. N. Schultz-Jena, K. Spiro-Strassburg und W. Wiechowski-Wien.

I. Hälfte. — Preis 15 Mark.

Der alte, vielerprobte und vielbenutzte „Neubauer-Huppert“ in neuem Gewande! Sechs Hofmeister-Schüler, Ellinger, Falk, Henderson, Schultz, Spiro und Wiechowski haben in einer elften, Franz Hofmeister gewidmeten Auflage des Neubauer-Huppertschen Lehrbuches den Stoff nach den neuesten Arbeiten und Forschungen ergänzt und sich damit das Verdienst erworben, dem Laboratoriumsarbeiter ein ihm unentbehrliches Buch in moderner, dem Stande der heutigen Wissenschaft überall gerecht werdender Fassung erhalten zu haben. Neu ist an der Bearbeitung besonders auch, dass jetzt die qualitativen und quantitativen Bestimmungen sich der Besprechung der einzelnen Stoffe unmittelbar anschliessen, was für den, der nach dem Buche arbeiten will, entschieden eine grosse Erleichterung darstellt. Der Inhalt des Buches ist zu reichhaltig, um auf Einzelheiten einzugehen, lässt aber nirgends Vollständigkeit und Übersichtlichkeit vermissen. Die Autoren dürfen ihr Werk der Öffentlichkeit übergeben in dem Bewusstsein, einem dringenden Bedürfnis entsprochen und Muster-gültiges geleistet zu haben.

Zentralblatt f. innere Medizin.

Harn-Untersuchungen

und ihre

diagnostische Verwertung.

Von

Dr. Carl Bruno Schürmayer-Berlin,

Spezialarzt für Gallensteinkranke, Magen-, Darm-, Leberleidende und Bauchchirurgie.

Zweite, gänzlich umgearbeitete und vermehrte Auflage.

Preis gebunden Mk. 7.20.

Verf. stellt die mikroskopischen und chemischen Untersuchungsmethoden für den Praktiker zusammen, durch welche schnelle Orientierung erzielt wird. Die Fortschritte der Physiologie sind ebenso berücksichtigt wie die der chemisch-physiologischen und klinischen Untersuchungsmethoden. So wird das Buch zu einem willkommenen Hilfsmittel für den Praktiker und ist zu empfehlen.

Deutsche Medizinal-Zeitung.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Über die Lebensweise der Zuckerkranken.

Von

Professor Dr. Wilhelm Ebstein.

Geh. Medizinalrat und Direktor der medizinischen Klinik in Göttingen.

Dritte Auflage.

Preis Mk. 3.60, gebunden Mk. 4.60.

Kochbuch

für

Zuckerkrankte und Fettleibige.

Unter Anwendung von Aleuronat-Mehl und -Pepton

von

F. von Winckler.

Achte verbesserte Auflage.

Nach der Verfasserin Tode herausgegeben von F. Broxner.

Preis eleg. gebunden Mk. 2.80.

365 Speisezettel

für

Zuckerkrankte und Fettleibige.

Mit 20 Rezepten über

Zubereitung von Aleuronatbrot und Mehlspeisen.

Vierte ergänzte und durchgesehene Auflage.

von

F. von Winckler.

Nach der Verfasserin Tode herausgegeben von F. Broxner in München.

Preis eleg. kartoniert Mk. 2.—.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Physiologische Chemie

von

Professor Dr. Olof Hammarsten, Upsala.

Siebente, völlig umgearbeitete Auflage.

Preis Mk. 23.—. Gebunden Mk. 25.40.

Die schnelle Aufeinanderfolge der einzelnen Auflagen — der 6. Auflage folgt nach Verlauf von kaum 2 $\frac{1}{2}$ Jahren nunmehr die siebente — ist das beste Zeichen, wie grosser Wertschätzung sich das Hammarstensche Lehrbuch allgemein erfreut. Man kann aber auch wohl sagen, dass kein anderes in so übersichtlicher und so klarer, leicht verständlicher Form die mitunter recht schwierige Materie behandelt wie dieses.

Berliner klin. Wochenschrift.

Die 7. Auflage des altbekannten Lehrbuches hat wesentliche Umänderungen erfahren. Allenthalben sind die notwendigen Ergänzungen nach dem Stande der neuesten Literatur eingehend vorgenommen. Es wurde aber auch ein neues Kapitel „Physikalische Chemie in der Biologie“, das Prof. S. H. Hedin in Upsala vorzüglich bearbeitete, eingefügt. Das Lehrbuch braucht keine besondere Fürsprache mehr, es ist schon lange allgemein als erstklassiges Werk anerkannt und seine Neuauflage wird ohne Zweifel, wie sie auch vollauf verdient, durchweg mit Freude begrüsst werden.

Zentralbl. f. d. ges. Physiol. d. Stoffw.

Leitfaden der Vaccinationslehre.

Von

Dr. Karl Süpfle,

Professor für Hygiene und Bakteriologie an der Universität München.

Mit 12 Tafeln.

— Preis Mk. 5.60, gebunden Mk. 6.60. —

Durch vorliegendes Werk hat die Literatur über die Schutzpockenimpfung eine wesentliche Bereicherung erfahren. Und wird der Arzt und der Studierende gerade im vorliegenden Werk auf eine Fülle von theoretischen und praktischen Fragen stossen, die erst in den letzten Jahren aktuell geworden sind, es sei hier einerseits an die Entdeckung der Volpinoschen beweglichen Körperchen, der Prowazekschen Initialkörper und der Guarnierischen Vaccinekörperchen, andererseits an praktische Neuerungen, wie an den Paulschen Tegminverband, der eine nahezu keimfreie Gewinnung der Lymphe gewährleistet, erinnert.

Verf. hat hier seine Aufgabe, durch sein Werk die Mitarbeit der ärztlichen Kreise auf dem so wichtigen und aussichtsreichen Gebiet der Schutzpockenimpfung von neuem anzufachen, glänzend gelöst. Dank der ausserordentlich klaren und übersichtlichen Darstellung des Stoffes, des flotten Stils und nicht zuletzt der famosen Tafeln und Abbildungen gebührt dem Buch in der Literatur der Schutzpockenimpfung der erste Platz.

Zentralblatt für Bakteriologie.

Osmotischer Druck und Ionenlehre

in den

medizinischen Wissenschaften.

Zugleich

Lehrbuch physikalisch-chemischer Methoden

Von

Dr. chem. et med. H. J. Hamburger,

Professor der Physiologie an der Reichsuniversität Groningen.

Inhalt:

Erster Band:

Physikalisch-Chemisches über osmotischen Druck und elektrolytische Dissoziation. — Bedeutung des osmotischen Drucks und der elektrolytischen Dissoziation für die Physiologie und Pathologie des Blutes. — Mk. 16.—

Zweiter Band:

Zirkulirendes Blut. Lymphbildung. — Ödem und Hydrops-Resorption. — Harn und sonstige Sekrete. — Elektrochemische Aziditätsbestimmung. — Reaktions-Verlauf. — Mk. 16.—

Dritter (Schluss-) Band:

Isolierte Zellen. Colloide und Fermente. Muskel- und Nervenphysiologie. Ophthalmologie. Geschmack. Embryologie. Pharmakologie. Balneologie. Bakteriologie. Histologie. — Mk. 18.—

Das Hamburgersche Werk in seiner Gesamtheit ist die zurzeit beste und ausführlichste Zusammenfassung der Leistungen der physikalischen Chemie für die theoretische Medizin und für die Klinik. Es kann als sicherer Wegweiser allen, die, sei es zur Orientierung, sei es zur weiterer eigener Forschung, die besprochenen Gebiete betreten, empfohlen werden.

Deutsche med. Wochenschrift.

... Hamburgers Buch darf nicht allein als das augenblicklich beste Lehrbuch der physikalischen Chemie in ihrer Anwendung auf biologische und medizinische Probleme bezeichnet werden, sondern muss auch als ein Sammelwerk höchst instruktiver Monographien allgemeiner Natur anerkannt werden.

Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte.

Das umfassende und ausgezeichnet bearbeitete Hamburgersche Buch wird für jeden, der sich mit physikalisch-chemischen Arbeiten abgibt, oder der sich in dieses neue Gebiet der Medizin einarbeiten will, von hohem Werte sein.

Zentralblatt für innere Medizin.

Deskriptive Biochemie

mit besonderer Berücksichtigung der

== chemischen Arbeitsmethoden. ==

Von

Prof. Dr. Sigmund Fränkel, Wien.

Mit einer Spektraltafel. — Mk. 17.—, geb. Mk. 18.60.

Auszug aus dem Inhaltsverzeichnis:

1. Fettsäuren, Fette, Oxyfettsäuren. — 2. Polykarbonsäuren. — 3. Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Ketone. — 4. Kohlehydrate. — 5. Geschwefelte Alkohole, Äther und Säuren. — 6. Aliphatische Basen. — 7. Guanidin und Derivate. — 8. Harnstoff und Derivate. — 9. Aminofettsäuren. — 10. Pyrimidinderivate. — 11. Purinderivate. — 12. N-haltige Substanzen unbekannter Konstitution. — 13. Im Gehirn vorkommende Stoffe (Lipoide). — 14. Nukleinsäuren. — 15. Sulfosäuren. — 16. Jodhaltige Substanzen. — 17. Hydroaromatische Verbindungen. — 18. Gepaarte Gallensäuren. — 19. Aromatische Verbindungen. — 20. Mit Glykokoll gepaarte aromatische Säuren. — 21. Chinolinderivate. — 22. Aromatische Basen. — 23. Säuren aus Harn unbekannter Konstitution. — 24. Eiweisskörper. — 25. Spaltungsprodukte des Eiweisses und deren Derivate. — 26. Methodik der Untersuchung und Isolierung der Eiweissspaltungsprodukte. — 27. Systematik der Eiweisskörper. — 28. Albuminoide. — 29. Eiweisskörper mit prosthetischen Gruppen. — 30. Das Hämoglobin und seine Derivate. — 31. Höhere Spaltungsprodukte der Eiweissstoffe. — 32. Farbstoffe. — 33. Fermente (Enzyme). — 34. Chemie der Organe, Sekrete und Exkrete.

Besprechungen:

Das Werk enthält eine Beschreibung der in tierischen Organismen vorkommenden Substanzen, sowie die Methoden der Isolierung, der Synthese und der quantitativen Bestimmung der Substanzen selbst, sowie ihre Spaltungsprodukte. Die Chemie spielt anerkanntermassen in Physiologie und Pathologie eine so grosse Rolle, dass ohne dieselbe wichtige Kapitel jener unverstündlich bleiben oder mit müssiger Spekulation erfasst werden. Das Fränkelsche Werk wird jedem, der praktisch arbeitend die medizinische Chemie sich zu eigen machen will, ein wertvoller Helfer sein.

Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte.

Ein in dieser Weise zusammenfassendes Buch besteht noch nicht. Wir müssen daher für dieses Unternehmen dem Autor ausserordentlich dankbar sein.

Prager med. Wochenschr.

... — Im grossen ganzen darf man das neue Werk des durch seine „Arzneimittelsynthese“ in weiten Kreisen bekannten Verfassers als bequemes und nützliches Hilfsmittel bei physiologisch-chemischen Arbeiten durchaus willkommen heissen und ihm weite Verbreitung wünschen.

Chemiker-Zeitung.

Dynamische Biochemie.

Chemie der Lebensvorgänge.

Von

Professor Dr. Sigmund Fränkel, Wien.

Preis Mk. 18,60, gebunden Mk. 20,20.

Inhalt:

I. Physikalische und chemische Vorgänge in den Geweben. II. Spezielle chemische Umsetzungen im Organismus. III. Fermente. IV. Die Verdauung. V. Die Resorption. VI. Assimilation. VII. Der Stoffwechsel. VIII. Die chemischen Funktionen der einzelnen Organe. IX. Innere Sekretion. X. Geschlecht. XI. Gemischte Funktionen der Organe: Muskel, Nerv, Haut und Niere. XII. Blut. XIII. Immunochemie.

Aus Besprechungen:

• Gewissermassen als zweiter Band zu des gleichen Autors „Deskriptiver Biochemie“ folgt diese dynamische Biochemie, in welcher das Hauptgewicht auf das chemische Geschehen im Organismus gelegt wird. Mehr allgemeiner Natur sind die Kapitel über physikalische und chemische Vorgänge in den Geweben, über speziell chemische Umsetzungen im Organismus und über die Fermente, während die übrigen sinngemäss die hauptsächlichlichen chemischen Funktionen des Körpers behandeln. In sehr geschickter Weise wird das weit-schichtige Gebiet, welches ja den grösseren und, abgesehen vom Kreislauf, praktisch wichtigsten Teil der Lebensvorgänge umfasst, dargestellt. Für die Lesbarkeit des Werkes ist es wohl ein Vorzug, dass der Autor in der Auswahl des zu besprechenden Stoffes eine gewisse Beschränkung sich auferlegt hat.

Deutsche med. Wochenschrift.

Auch sein Buch hat Eigenfarbe! Je grösser die Zahl der Einzeltatsachen, je breiter der Arbeitenstrom wird, desto schwerer der Überblick. Einen solchen über das Gesamtgebiet der physiologischen Chemie bringt das vorliegende Werk. Charakteristisch für dasselbe ist, dass eine moderne physikalisch-chemische Auffassung der chemischen Lebensphänomene das Ganze durchzieht. Die Darstellung ist klar, sicher und gerade bei den schwierigsten Materien durchsichtig. Hervorzuheben ist die kritische Umspannung eines ganz gewaltigen literarischen Materials.

Das Buch ist ganz vorzüglich, sein Studium warm zu empfehlen.

Pohl i. d. Prager med. Wochenschrift.

Allgemeine Chemie der Enzyme

VON

Hans Euler,

Professor der Chemie an der Universität Stockholm.

Mit 4 Textfiguren.

Preis Mk. 7.60, gebunden Mk. 8.60.

Der Verfasser, der selbst hervorragend an der modernen Enzymforschung beteiligt ist, gibt eine sehr willkommene Darstellung der wichtigsten Tatsachen der Enzymlehre. Zunächst wird eine recht vollständige, dabei angenehm kurze Übersicht über die spezielle Chemie der einzelnen Enzyme gegeben; ferner werden die Aktivatoren, Paralysatoren und Gifte besprochen. Der Hauptwert des Buches liegt aber darin, dass die physikalischen Eigenschaften der Enzyme und die chemische Dynamik der Enzymreaktionen vom Standpunkte der physikalischen Chemie dargestellt werden. Der Autor versteht es, in anschaulicher Weise zu zeigen wieviel Licht hierdurch in das ehemals so dunkle Gebiet gebracht wird. Eine lesenswerte Beschreibung der Arbeitsmethoden beschliesst das ungemein nützliche Werk.

Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte.

Eine charakteristische Erscheinung in der modernen Entwicklung der Chemie ist das steigende Interesse, das sich der Erforschung der chemischen Vorgänge in und durch organisierte Wesen zuwendet. Alle diese Vorgänge werden aber mehr oder weniger beeinflusst durch die Enzyme, jene wunderbaren Stoffe, die sich als chemische Individuen nie fassen liessen, deren Wirkungen aber für das gesamte organische Leben von der fundamentalsten Bedeutung sind. . . .

. . . Das erste Jahrzehnt dieses Jahrhunderts hat das Material so stark vervielfacht, dass es wohl an der Zeit war, den bereits existierenden Werken über Enzyme, die sämtlich in der Hauptsache der speziellen Enzymchemie gewidmet sind, ein Lehrbuch der allgemeinen Enzymchemie zur Seite zu stellen. Mit dem allerbesten Erfolg ist dies in dem vorliegenden Eulerschen Werke geschehen. . . .

. . . Das Werk wird bald jedem unentbehrlich werden, der sich mit Enzymen zu beschäftigen hat, sei es, dass er die Enzymchemie rein wissenschaftlich oder technisch-praktisch betreibt, wie es der Gärungskemiker, wie es auch der Arzt tut.

Zeitschrift für angewandte Chemie.



THE LIBRARY
UNIVERSITY OF CALIFORNIA
San Francisco Medical Center

THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE STAMPED BELOW

Books not returned on time are subject to fines according to the Library Lending Code.

Books not in demand may be renewed if application is made before expiration of loan period.

20m-4,'60(B171s4)4128

195237

